

Aus der Klinik für Urologie des Klinikums Harlaching
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Chefarzt: Prof. Dr. Oliver Reich

**Kombinierte intravesikale Chemotherapie und
intracavitäre Hyperthermie zur Behandlung nicht-
muskelinvasiver Blasen Tumore – Retrospektive
Ergebnisanalyse des Patientenkollektivs der Urologie
des Klinikum Harlachings (2009-2015)**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:
Miriam Hiebeler

aus

München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Reich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Staehler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2020

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Bedeutung von Harnblasenkarzinomen und Hyperthermie	1
1.2 Anatomie der Harnblase	1
1.3 Das Harnblasenkarzinom	3
1.3.1 Epidemiologie	3
1.3.2 Ätiologie des Harnblasenkarzinoms	4
1.3.2.1 Nikotinkonsum.....	4
1.3.2.2 Aromatische Amine	5
1.3.2.3 Medikamente	6
1.3.2.4 Infektiöse Ursachen	6
1.3.2.5 Familiäre Harnblasenkarzinome.....	7
1.3.3 Molekularpathologie und Histologie des Harnblasenkarzinoms.....	8
1.3.4 Internationale Klassifikation des Harnblasenkarzinoms und TNM-Einteilung	9
1.3.4.1 Staging.....	9
1.3.4.2 Grading	11
1.3.5 Metastasierung	14
1.3.6 Symptomatik des Harnblasenkarzinoms	14
1.3.7 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms	14
1.3.7.1 Klinische Untersuchung.....	14
1.3.7.2 Urinuntersuchung - Zytologie und molekulare Marker	15
1.3.7.3 Zystoskopie mit photodynamischer Diagnostik.....	15
1.3.7.4 Bildgebende Techniken zum Tumorstaging.....	16
1.3.8 Herkömmliche Therapieoptionen beim Harnblasenkarzinom	17
1.3.8.1 Transurethrale Resektion	17
1.3.8.2 Adjuvante Instillationstherapien.....	18
1.3.8.3 Radikale Zystektomie	19
1.3.8.4 Chemotherapie.....	20
1.3.8.5 Bestrahlung.....	21
1.3.9 Nachsorge und Prognose des Harnblasenkarzinoms	21
1.3.10 Abschätzen der Rezidiv-und Progressionsrate mittels EORTC-Punktesystem....	22
1.3.11 Geschichte und Hintergründe der Behandlung mit Hyperthermie.....	24
1.4 Zusammenfassung	25
2. Zielsetzung	27

3. Material und Methoden.....	28
3.1 Aufbau und Bestandteile des Synergoapparates	28
3.1.1 Das Synergo Hyperthermie-Gerät.....	28
3.1.2 Das Synergo-Katheterset und Funktionsweise	29
3.1.3 Mitomycin-C.....	30
3.2 Physikalische Grundlagen der Synergo-Therapie	31
3.3 Indikationen für die Synergo-Therapie	32
3.3.1 Indikationen für die adjuvante (prophylaktische) Therapie	32
3.3.2 Indikationen für die neo-adjuvante (ablative) Therapie.....	32
3.4 Behandlungsablauf.....	33
3.4.1 Allgemeiner Ablauf.....	33
3.4.2 Prophylaktisches (adjuvantes) Behandlungsschema	34
3.4.3 Ablatives (neo-adjuvantes) Behandlungsschema.....	34
3.5 Ausschlusskriterien	35
3.6 Nebenwirkungen	35
3.7 Ablauf des <i>Follow-up</i>.....	36
3.8 Sammlung der Patientendaten aus Harlaching (2009-2015).....	37
3.8.1 Patientendaten von 2009-2015.....	37
3.8.1.1 Prophylaktisches (adjuvantes) Schema.....	37
3.8.1.2 Ablatives Schema	39
3.8.2 Datenerfassung und Auswertung mittels Kaplan-Meier-Kurven	46
4. Ergebnisse.....	48
4.1 Ergebnisse des prophylaktischen Schemas	48
4.1.1 Tumorfreiheit der Patienten mit erster Behandlung	48
4.1.2 Tumorfreiheit aller Patienten.....	48
4.1.3 Rezidive.....	49
4.1.4 Nebenwirkungen.....	50
4.1.4.1 Nebenwirkungen pro Sitzung	50
4.1.4.2 Nebenwirkungen pro Patient	53
4.2 Ergebnisse des ablativen Schemas.....	54
4.2.1 Ansprechrate auf die ablative Therapie.....	54
4.2.2 Dauer bis zum kompletten Ansprechen auf die Therapie	54
4.2.3 <i>Follow-up</i> -Periode und Zystektomien.....	55
4.2.4 Ergebnisse der Patienten mit Ausschlusskriterien für eine Synergo-Behandlung	56
4.2.5 Kaplan-Meier-Kurven	57
4.2.5.1 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs	57

4.2.5.2	Kaplan-Meier-Kurve der Patienten ohne Ausschlusskriterien	58
4.2.6	Nebenwirkungen.....	58
4.2.6.1	Nebenwirkungen pro Sitzung	59
4.2.6.2	Nebenwirkungen pro Patient	59
4.3	Zusammenfassung.....	60
5.	Diskussion	62
5.1	Allgemeines	62
5.2	Kritische Analyse der gesammelten Ergebnisse	63
5.3	Prophylaktisches Schema	63
5.3.1	Rezidivrate.....	63
5.3.2	Progressionsrate.....	66
5.4	Ablatives Schema.....	67
5.4.1	Rezidivrate.....	68
5.4.1.1	Patienten ohne Ausschlußkriterien (n=16).....	68
5.4.1.2	Gesamtkollektiv (mit Ausschlußkriterien) (n=26)	71
5.4.2	Progressionsrate.....	72
5.4.2.1	Patienten ohne Ausschlußkriterien (n=16).....	72
5.4.2.2	Patienten mit Ausschlußkriterien (n=9).....	73
5.5	Sicherheitsanalyse.....	74
6.	Zusammenfassung und Ausblick.....	77
7.	Danksagung.....	79
8.	Abkürzungsverzeichnis	80
9.	Abbildungsverzeichnis	82
10.	Tabellenverzeichnis	83
11.	Literaturverzeichnis	85

Einleitung

1. Einleitung

1.1 Bedeutung von Harnblasenkarzinomen und Hyperthermie

Krebserkrankungen stellen aktuell in Deutschland die zweithäufigste Todesursache dar. Knapp 25% aller im Jahr 2015 in Deutschland verstorbenen Personen erlagen einer Krebserkrankung (Statistisches Bundesamt 2018). Harnblasenkarzinome sind die zweithäufigsten urogenitalen Karzinome. Durch diese Tumorentität kommt es in Deutschland zu einem durchschnittlichen jährlichen Verlust von 64.700 Lebensjahren, wobei Männer mit einem Verlust von 41.800 Lebensjahren deutlich vor den Frauen liegen (Küchler and Bestmann 2014). Aufgrund dieser Tatsache sind die Erforschung und Etablierung neuer Therapieansätze zur Verbesserung der therapeutischen Optionen für das Harnblasenkarzinom enorm wichtig. Ein Ansatz ist dabei die Behandlung von nicht muskel-invasiven Blasentumoren mit einer Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapie.

Die Idee, Tumorerkrankungen mit Hyperthermie zu heilen, existiert schon seit tausenden von Jahren. Schon im alten Ägypten wurden Patienten mit oberflächlichen Karzinomen mit fotosensibilisierenden Pflanzenextrakten eingeölt. Sie wurden nach der Einreibung der intensiven Sonnenstrahlung ausgesetzt. Die Patienten erlitten teilweise großflächige Verbrennungen, dennoch konnte eine Rückbildung der Karzinome beobachtet werden (Heiß 2001).

Heutzutage kommt die Hyperthermie ohne diese gravierenden Begleiterscheinungen nach wie vor zum Einsatz. Die Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapie liefert dabei besonders in punkto Zytotoxizität und Induktion von Tumormortalität positive Ergebnisse.

1.2 Anatomie der Harnblase

Bei der Harnblase handelt es sich um ein muskuläres Hohlorgan mit der Funktion, den in der Niere kontinuierlich produzierten Harn aufzunehmen und zu speichern. Die Form der Harnblase, ihre Größe sowie ihre Lagebeziehungen im Becken variieren je nach Füllungsgrad. Eine gesunde Blase kann bis zu 2000 ml Urin fassen, wobei die Angaben zur physiologischen Maximalfüllung der Harnblase stark schwanken (zwischen 500 ml bis zu 2000 ml). Harndrang stellt sich meist bei Füllvolumina von 150-300 ml ein. Im leicht gefüllten Zustand erinnert die Harnblase an eine Birne.

Einleitung

Man kann folgende Abschnitte unterscheiden:

- Apex vesicae (Blasenspitze): Fortsetzung nach kranial als Ligamentum umbilicale medianum in den obliterierten Urachus
- Corpus vesicae
- Fundus vesicae: enthält das Trigonum vesicae, in welchem die beiden Ureteren einmünden
- Cervix vesicae: Übergang in die Urethra

Die großen Volumenschwankungen der Harnblase werden durch ihren Wandaufbau ermöglicht. Die Wand besteht aus folgenden drei Schichten:

- **Tunica mucosa:** Das Urothel besteht aus drei bis sieben Schichten, die je nach Füllungszustand der Harnblase in der Höhe variieren. Unterhalb der Tunica mucosa befindet sich unter Ausnahme des Trigonum vesicae eine lockere Bindegewebsschicht (Tela submucosa), die der Blase eine gute Verschieblichkeit garantiert. Diese Bindegewebsschicht bildet bei entleerter Blase starke Falten.
- **Tunica muscularis:** Diese Schicht besteht aus dreischichtig angeordneten glattmuskulären Faserzügen, die über den Austausch von Muskelfasern miteinander vernetzt sind. In ihrer Gesamtheit bilden sie den Musculus detrusor vesicae. Die äußere Längsschicht der Tunica muscularis bildet mit Teilen ihrer Muskelfasern dorsal den Musculus vesicoprostaticus und den Musculus vesicovaginalis, ventral den Musculus pubovesicalis. Diese Muskelgruppen sind an der Bildung des funktionellen Sphinktersystems der Harnblase beteiligt. Im Bereich des Trigonum vesicae wird die Muskulatur einschichtig. Die Ureterostien und die Urethramündung werden von elliptisch angeordneten Faserbündeln umschlossen, wodurch eine kontinente Abdichtung der Urethra zur Harnblase ermöglicht wird. An der Mündung der Ureteren vereinigen sich Faserzüge der Uretermuskulatur mit denen der Blasenmuskulatur.
- **Tunica serosa:** Das Peritoneum parietale bedeckt im oberen und hinteren Bereich die Harnblase und gewährleistet dadurch eine gute Verschieblichkeit der Harnblase gegenüber ihren Nachbarorganen.

Die arterielle Versorgung der Harnblase erfolgt vor allem durch Äste der A. iliaca interna. Die paarige A. vesicalis superior entsteht aus dem noch durchgängigen Teil der A. umbilicalis

Einleitung

und versorgt zwei Drittel der Blasenwand mit Ausnahme von Blasen Hals und unterer Hinterwand. Die A. vesicalis inferior entspringt paarig aus der A. iliaca interna, bei der Frau häufig aus der A. vaginalis und versorgt hauptsächlich Blasen Hals und untere Rückwand.

Das venöse Blut wird im Plexus venosus vesicalis gesammelt und fließt über die Vv. vesicales direkt in die Vv. iliacae internae. Beim Mann wird das venöse Blut von Prostata und Penis meist auch in den Plexus venosus vesicalis geleitet, wodurch der Plexus venosus vesicoprostaticus entsteht.

Der Lymphabfluss der Harnblase erfolgt über die Nodi lymphoidei pre- und retrovesicales und die Nodi lymphoidei vesicales laterales direkt in die iliakalen Lymphknoten (Aumüller et al. 2007).

1.3 Das Harnblasenkarzinom

1.3.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist weltweit die zweithäufigste urogenitale Tumorerkrankung und hat im Vergleich mit anderen Krebserkrankungen die höchsten Behandlungskosten pro Patient (K. D. Sievert, B. Amend, U. Nagele and, J. Bedke, M. Horstmann, J. Hennenlotter, S. Kruck 2009). Das Harnblasenkarzinom ist der siebthäufigste Tumor beim Mann und liegt an der 17. Stelle bei der Frau. Die Erkrankung ist am häufigsten in entwickelten Ländern zu finden und liegt an vierter beziehungsweise neunter Stelle bei Männern und Frauen in der westlichen Welt (Ferlay et al. 2010). Insgesamt wurden im Jahr 2008 382.700 neue Harnblasenkarzinomfälle weltweit diagnostiziert, wobei 294.400 Fälle bei Männern und 88.300 Neuerkrankungen bei Frauen entdeckt wurden. Insgesamt starben in demselben Jahr 150.300 Menschen an der Erkrankung (112.300 Männer, 38.100 Frauen). Sowohl Inzidenz als auch Mortalität war bei den Männern dreimal höher als bei den Frauen (Chavan et al. 2014). Beobachtungen von Inzidenz sowie auch Mortalität bei Frauen lassen den Schluss zu, dass Frauen mit Geburten ein niedrigeres Risiko für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen aufweisen als Nulliparae. Möglicherweise üben die Hormone während der Schwangerschaft einen schützenden Effekt aus (Kirkali et al. 2005). In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Versuchstiere, die mit Androgenen behandelt wurden, häufiger an Harnblasenkarzinomen erkrankten als solche, die mit Östrogenen behandelt wurden (Reid et al. 1984).

Die Inzidenzraten variieren stark zwischen den einzelnen Regionen und Ländern. In Europa findet sich die höchste Inzidenzrate in Spanien mit 41,5 pro 100.000 bei Männern und 4,8 pro 100.000 bei Frauen. Die niedrigsten Raten weist Finnland auf, mit 18,1 pro 100.000 bei Männern und 4,3 pro 100.000 bei Frauen (Ferlay et al. 2010). In Deutschland gab es im Jahr

Einleitung

2006 19.360 Erkrankungsfälle bei Männern (48 pro 100.000) mit einer Mortalität von 3.549 Fällen. Die Inzidenz bei den Frauen lag im selben Jahr bei 8090 Fällen (19,2 pro 100.000), die Mortalität ergab 1893 (Husmann et al. 2010). Am häufigsten sind vom Harnblasenkarzinom Erwachsene in der sechsten Lebensdekade betroffen. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 65 und 75 Jahren (Kirkali et al. 2005). Dunkelhäutige Menschen haben aus bisher ungeklärten Gründen ein geringeres Risiko, an einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom zu erkranken, als die weiße Bevölkerung. Das muskelinvasive Harnblasenkarzinom tritt hingegen genauso häufig bei dunklen Menschen auf und sie haben im Vergleich zu den Weißen eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese Tatsache lässt vermuten, dass *low-grade*-Karzinome bei der dunklen Bevölkerung häufiger unentdeckt bleiben. Möglicherweise spielen auch genetische Variationen bei der Karzinogenese, beziehungsweise DNA-Reparatur eine Rolle (Kirkali et al. 2005). In den letzten Jahren kam es insgesamt in manchen Ländern wie zum Beispiel England zu einer Abnahme der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms, wahrscheinlich bedingt durch eine verminderte Exposition gegenüber karzinogenen Stoffen wie Zigarettenrauch.

75% aller Harnblasenkarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose nicht-muskelinvasiv, sie neigen zu einer hohen Rezidivrate, aber geringen Progressionsrate.

1.3.2 Ätiologie des Harnblasenkarzinoms

1.3.2.1 Nikotinkonsum

Rauchen gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Es wird geschätzt, dass aktive Raucher gegenüber Nichtrauchern ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms haben (Freedman 2011). Für ungefähr 45% aller Erkrankungen wird das Rauchen verantwortlich gemacht (Hu, Sidransky and Ahrendt 2002). In den letzten Jahren wurde die Zusammensetzung der Zigaretten verändert. Inhaltsstoffe wie Teer und Nikotin wurden reduziert, wohingegen die Konzentration von β -Naphthylamin und anderen Nitrosaminen stieg. β -Naphthylamin und weitere aromatische Amine gelten als lang bekannte karzinogene Substanzen. Für das Lungenkarzinom wurde bereits in epidemiologischen Studien ein Anstieg des relativen Risikos einer Neuerkrankung aufgrund der veränderten Zusammensetzung der Zigaretten bewiesen (Thun et al. 1997). Eine andere Studie legt die Vermutung nahe, dass die Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und Harnblasenkarzinom ebenfalls angestiegen sei. So lag im Jahr 1978 die Odds-Ratio für die Erkrankung an Blasenkrebs bei 3,2, aktuell bei 5,1. Die Reduktion von Nikotin in den

Einleitung

Zigaretten führt bei starken Rauchern zu einer tieferen und häufigeren Inhalation des Rauchs, um das Bedürfnis nach Nikotin zu befriedigen. Somit werden mehr Karzinogene in den Körper aufgenommen. Das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken steigt mit der Dauer und Intensität des Rauchens an, wobei bei einer hohen Intensität des Rauchens eine Plateauphase erreicht wird (Baris et al. 2009). Aufgeben des Rauchens reduziert das Risiko für Harnblasenkrebs in den ersten vier Jahren um 20-40%, jedoch erreichen ehemalige Raucher nie mehr ihren Ausgangszustand (Schmelz, Sparwasser and Weidner 2010). Passivrauchen scheint ebenfalls wie aktives Rauchen zur Entstehung eines Blasenkarzinoms beizutragen. Zwar ist die Konzentration von aromatischen Aminen im Passivrauch deutlich geringer als bei aktivem Rauchen, doch konnten bei Passivrauchern im Urin karzinogene Substanzen gemessen werden (Anderson et al. 2001). Der Abbau der im Zigarettenrauch vorkommenden aromatischen Amine erfolgt über N-Acetylierung in der Leber, die über das NAT2-Enzym reguliert wird. Der Verlust von zwei funktionierenden NAT2-Allelen führt zum Phänotyp des langsamen Acetylierers. Ungefähr 55% der europäischen Bevölkerung sind von diesem Alleldefekt betroffen. Eine Studie zu diesem Thema kam zu dem Schluss, dass die Assoziation zwischen Rauchen und Blasenkrebs bei den Menschen mit dem langsam-Acetylierer-Status stärker sei als bei der gesunden Bevölkerung (ungefähr 30-50%). Somit haben Raucher, die diesen Alleldefekt aufweisen, eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit, Nichtraucher hingegen weisen kein höheres Risiko auf (Marcus et al. 2000).

1.3.2.2 Aromatische Amine

Neben dem Rauchen zählt der berufliche Kontakt mit aromatischen Aminen zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms. Bereits im Jahr 1895 präsentierte der Arzt Ludwig Rehn auf einem Chirurgenkongress den Zusammenhang von Blasenkrebs und der Arbeit mit aromatischen Aminen. Es war die erste Arbeit, die sich mit der Ätiopathogenese von Blasenkrebs befasste (Dietrich and Dietrich 2001). Man schätzt, dass ungefähr 20% aller Neuerkrankungen durch berufliche Belastung entstehen. Die Verwendung von β -Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und Benzidin war bis zu ihrem Verbot in der Textil- und Gummireifenindustrie üblich (Kirkali et al. 2005). Andere Substanzen, die mit der Entstehung von Blasenkrebs assoziiert sind, wie beispielsweise Orthotoluidine, werden nach wie vor in der Farbindustrie, Gummireifenherstellung, Pharma- und Pestizidindustrie verwendet (Markowitz, Steven B and Levin, Kate 2004). Maler und Schreiner weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Harnblasenkrebs auf. Ursache hierfür ist die Zusammensetzung vieler Farben aus karzinogenen Stoffen wie Benzidin, polychlorierten Biphenylen, Formaldehyd und Asbest (Steenland and Palu 1999). Ein

Einleitung

ebenso erhöhtes Risiko haben Arbeiter der Leder-, Schuh- und Aluminiumindustrie (Thériault et al. 1983; Marrett, Hartge and Meigs 1986). Seit den siebziger Jahren vermuten Wissenschaftler einen Zusammenhang zwischen Haarfärbeprodukten und Harnblasenkrebs. Dies konnte jedoch in einzelnen Studien nicht belegt werden (Kogevinas et al. 2006). Selbst bei Anwendung von Haarfärbeprodukten über zwanzig Jahre lang konnte kein erhöhtes Risiko für die Mortalität an Harnblasenkrebs gezeigt werden (Kirkali et al. 2005). Die Entstehung von Harnblasenkrebs durch berufsbedingte Noxen wurde im Jahr 1936 als Berufskrankheit anerkannt (Pesch et al. 2013).

1.3.2.3 Medikamente

Cyclophosphamid, ein Zytostatikum mit alkylierender Wirkung, wird zur Behandlung lympho- und myeloproliferativer Erkrankungen eingesetzt. Das Medikament erlangt seine zytotoxische Aktivität nach enzymatischer Hydroxylierung in der Leber. Nach der Aktivierung entstehen vier Metabolite, darunter das nicht-zytostatisch wirksame Acrolein. Acrolein ist durch seine direkt toxische Wirkung auf die Blasenschleimhaut der Verursacher der hämorrhagischen Zystitis. Eine zusätzliche Gabe von Mesna verhindert durch die Bindung an Acrolein diese Nebenwirkung (Krams et al. 2010).

Cyclophosphamid wirkt akut toxisch auf die Mukosa der Blasenschleimhaut und führt zu zellulären Veränderungen im Epithel. Nach einer relativ kurzen Latenzzeit von sechs bis dreizehn Jahren entwickeln sich zumeist bei Diagnosestellung schon muskelinvasive Tumoren. Unklar ist, ob es durch die direkt toxische oder immunsuppressive Wirkung des Medikaments zur Tumorentstehung kommt (Kirkali et al. 2005). Neben Cyclophosphamid werden Phenacetin-haltige Schmerzmittel verdächtig, Blasenkrebs hervorzurufen (Murta-Nascimento et al. 2007). Pioglitazon, ein PPAR-gamma Agonist zur Zweitlinientherapie beim Diabetes mellitus Typ 2 erhöht ebenfalls das Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken. In Studien wurde bei Ratten eine vermehrte Bildung von Blasentumoren beobachtet. Beim Menschen führt eine Kurzzeitbehandlung mit Pioglitazonen nicht zu einer erhöhten Inzidenz von Harnblasenkarzinomen, nach zwei Jahren jedoch ist ein gesteigertes Risiko auszumachen (Lewis et al. 2011).

1.3.2.4 Infektiöse Ursachen

Eine chronische Infektion des Urogenitaltrakts ist mit der Entstehung von Harnblasenkarzinomen, vor allem Plattenepithelkarzinomen, vergesellschaftet. Drei oder mehr Infektionen pro Jahr führen zu einem fünffach erhöhten relativen Risiko, an einem

Einleitung

Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Urinretention und Harnverhalt verlängern die Expositionszeit der Blasenschleimhaut mit möglichen kanzerogenen Substanzen und fördern deren Aufnahme ins Epithel. Zum anderen werden durch die bakterielle Flora vermehrt Nitrite und Nitrosamine gebildet, die den entzündlichen Prozess anstoßen. Vermehrte Zellproliferation und dadurch spontane genetische Veränderungen sind die Folge. Gefährdet sind Patienten mit Harnverhalt nach Rückenmarksverletzungen, chronischer Zystitis und Dauerkatheträger. Blasensteine erhöhen im Gegensatz zu Nierensteinen auch die Inzidenz von Blasenkarzinomen (Kantor et al. 1984).

Die parasitäre Erkrankung Schistosomiasis oder Bilharziose kommt in 74 Ländern der Welt vor und schätzungsweise 200 Millionen Menschen sind mit dem Parasit *Schistosoma haematobium* infiziert. Weitere 500-600 Millionen Menschen sind aufgrund mangelnder Hygiene von der Erkrankung bedroht. Ägypten ist mit einer Gesamtprävalenz von 37-48% am meisten von der Erkrankung betroffen. Bilharziose ist assoziiert mit dem Auftreten von N-Nitrosaminen, bekannten Kanzerogenen im Urin. In einer Studie konnten Schäden in der DNA von Patienten mit Bilharziose und Blasenkrebs in Form von Alkylierungen festgestellt werden (Badawi et al. 1992).

Es wird vermutet, dass humane Papillomaviren (HPV) das Risiko für eine Erkrankung an Blasenkrebs erhöhen. Das bovine Papillomavirus Typ 2 und der Genuss von Adlerfarn, der das Karzinogen Ptaquilosid enthält, sind assoziiert mit Blasenkrebs. In seltenen Fällen werden gutartige kondylomatöse Läsionen mit HPV-6 und HPV-11 in Verbindung gebracht. Die Rolle der karzinogenen Viren HPV-16 und HPV-18 ist nach wie vor unklar (Griffiths T.R.L., Mellon J. K. 2000).

1.3.2.5 Familiäre Harnblasenkarzinome

Familiärer Blasenkrebs ist deutlich seltener, verglichen mit anderen Tumorentitäten. Fallberichte schildern eine Häufung von Blasenkarzinomen in Familien mit sehr frühem Krankheitsbeginn (Kiemenev and Schoenberg 1996). Studien haben gezeigt, dass das Risiko für eine Erkrankung an Blasenkrebs bei einer positiven Familienanamnese ungefähr zweifach erhöht ist. Man vermutet, dass 7% aller Harnblasenkarzinome aufgrund von genetischen Veränderungen entstehen (Kirkali et al. 2005). Ferner wurde festgestellt, dass vererbte Mutationen im Retinoblastom-Suppressorgen Blasenkrebs verursachen könnten. Bei etlichen Patienten mit Retinoblastom konnte Blasenkrebs nachgewiesen werden, so dass man Erkrankte möglicherweise schon früher auf Blasenkrebs *screenen* sollte (Fletcher et al. 2004).

Einleitung

1.3.3 Molekularpathologie und Histologie des Harnblasenkarzinoms

Stufenweise auftretende genetische Mutationen gelten als Auslöser für die Entstehung von Urothelkarzinomen. Beim Harnblasenkarzinom werden papilläre exophytische von soliden Tumoren unterschieden. Oft kommen beide Tumorentitäten gleichzeitig an verschiedenen Stellen in der Harnblase vor. Man vermutet aufgrund des unterschiedlichen Wachstumsmusters, dass sich die Tumoren auf zwei verschiedenen Wegen entwickeln. Die papillären Harnblasenkarzinome sind genetisch stabil, meist nicht-muskelinvasiv und stellen mit 70-80% die Hauptgruppe aller Harnblasenkarzinome dar. Die soliden Tumoren sind häufig pT2- oder pT3-, seltener bereits pT4-Karzinome. 20-30% der Blasenkarzinome werden zu dieser Gruppe gerechnet.

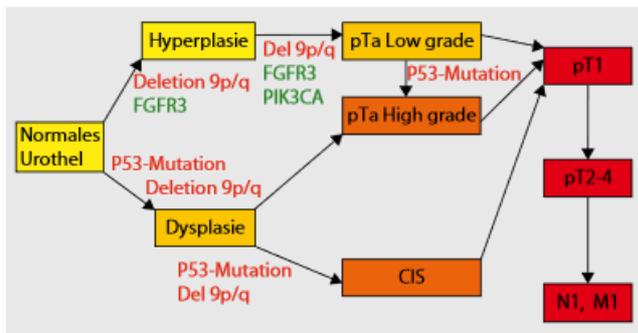


Abbildung 1: Entstehungswege des Harnblasenkarzinoms mit den entscheidenden genetischen Veränderungen (aus Lindemann-Docter & Knüchel-Clarke 2008)

Beim primär papillären Karzinom sind beide Arme von Chromosom 9 von einer Deletion betroffen, wohingegen es bei primär soliden Tumoren über eine Mutation des p53-Tumorsuppressorgens zu Veränderungen an Chromosom 17 kommt. Eine Progredienz in ein invasives Karzinom ist bei letzterer Mutation obligat. Weitere chromosomale Aberrationen wie beispielsweise 1-, 13q-, 3p-, 4p-, 5q-, 8p-, 10q-, 11p-, 18q-, 1q+, 5p+, 17q+, 20q+ und Veränderungen von Cyclin-D1, HRAS, EGFR und ERBB2 sind für die Entstehung eines invasiven Karzinoms nötig. Bei T1-Tumoren deutet eine p53-Überexpression auf eine schlechtere Prognose hin. Mutationen im Fibroblastenwachstumsfaktor-3 (FGFR3) und der Phosphatidylinositol-3-kinase lassen sich oft in gut differenzierten Karzinomen nachweisen und stehen somit für eine günstige Prognose. 80-90% aller Harnblasenkarzinome zeigen ein monoklonales Verhaltensmuster und treten multifokal in der Harnblase auf (Lindemann-Docter and Knüchel-Clarke 2008; Prof. Dr. Mikuz 2008). Histologisch sind Harnblasenkarzinome eine heterogene Gruppe. Über 95% aller Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome, 2% Plattenepithelkarzinome und 1% Adenokarzinome. Neben dem Urachuskarzinom, das zu den Adenokarzinomen zu zählen ist, findet man außerdem seltene Tumoren wie kleinzellige Karzinome, hepatoide Adenokarzinome, lymphoepitheliale Karzinome, Karzinoide und Keimzelltumoren. Zu 70% entstehen Harnblasenkarzinome an

Einleitung

der Seiten- und Hinterwand, zu 20% an Harnblasenhals und Trigonum und zu 10% an der Vorderwand. 50% der Karzinome fallen durch multifokales Wachstum auf (Dr. Manski 2018).

1.3.4 Internationale Klassifikation des Harnblasenkarzinoms und TNM-Einteilung

1.3.4.1 Staging

Die TNM-Klassifikation ist ein entscheidendes Kriterium für die Abschätzung der Prognose des Harnblasenkarzinoms und sie dient als wichtiges Entscheidungselement bei der Wahl der richtigen Therapie. Die hier dargestellte TNM-Klassifikation stammt gemäß der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) aus dem Jahr 2002. Durch histologische Untersuchung von Biopsien, TUR-Präparaten und Harnblasenresektaten ermittelt der Pathologe den Tumorstatus (T) des Patienten. Häufig ist aufgrund der Probenqualität eine wirklich exakte Einordnung des Tumorstatus durch den Pathologen nicht durchführbar. In diesem Fall muss der Mindest-T-Status ausreichen. Bei der transurethralen Resektion sind für den Pathologen neben der genauen Angabe über die Vollständigkeit des Probenmaterials auch Biopsien aus dem Tumorgrund und der benachbarten Umgebung von Nöten. Nur an einem radikalen Zystektomiepräparat ist eine wirklich sichere Aussage über das *Staging* möglich. Zur Ermittlung des Lymphknotenstatus wird die histologische Untersuchung von mindestens acht Lymphknoten gefordert (Lindemann-Docter and Knüchel-Clarke 2008). Es wurde in Studien gezeigt, dass nach fünf Jahren Patienten, denen mehr als 16 Lymphknoten reseziert wurden, in 65% der Fälle krankheitsfrei und am Leben waren. Nur 51% der Patienten, denen weniger als 15 Lymphknoten entfernt wurden, waren in demselben Zeitraum rezidivfrei. Der gleiche Unterschied war beim Tumor-spezifischen Überleben auszumachen (Leissner et al. 2000).

Einleitung

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Primärtumors (T), des Lymphknotenstatus (N) sowie der Fernmetastasierung (M)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Ta	Nichtinvasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T1a	Keine Infiltration der Lamina propria
T1b	Erreichen der Lamina propria
T1c	Überschreiten der Lamina propria
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert die oberflächliche Muskulatur
T2b	Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur
T3	Tumor infiltriert das perivesikale Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane:
T4a	Prostata, bzw. Uterus, Vagina
T4b	Becken- oder Bauchwand
Nx	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen vorhanden
N1	Eine Lymphknotenmetastase < 2cm
N2	Lymphknotenmetastase in einem Lymphknoten 2-5 cm, bzw. mehrere Lymphknotenmetastasen max. 5 cm
N3	Mindestens eine Lymphknotenmetastase > 5cm
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Einleitung

Nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome beschränken ihr Wachstum auf die Mukosa. Es handelt sich dabei um die Tumorstadien Tis (Carcinoma in situ) und Ta. T1-Karzinome zeigen bereits ein invasives Verhalten, weil sie die Lamina propria der Submukosa infiltrieren. Bei T2 liegt eine Infiltration der Muskulatur vor, wobei T2a-Tumore in die oberflächliche Muskulatur vordringen und ab Stadium T2b die tiefen Schichten der Muskulatur betroffen sind. Ab T3 kommt es zu einer Infiltration des Tumors in das perivesikale Fettgewebe, bei T3a spricht man von einer nur mikroskopisch sichtbaren Infiltration, wohingegen bei T3b das Wachstum makroskopisch sichtbar ist. T4-Karzinome erstrecken sich mit ihrer Ausdehnung auf die angrenzenden Nachbarorgane. T4a-Blasentumore infiltrieren Prostata, Uterus oder Vagina, Stadium T4b erstreckt sich zusätzlich auf die Becken- und Bauchwand (Babjuk et al. 2013).

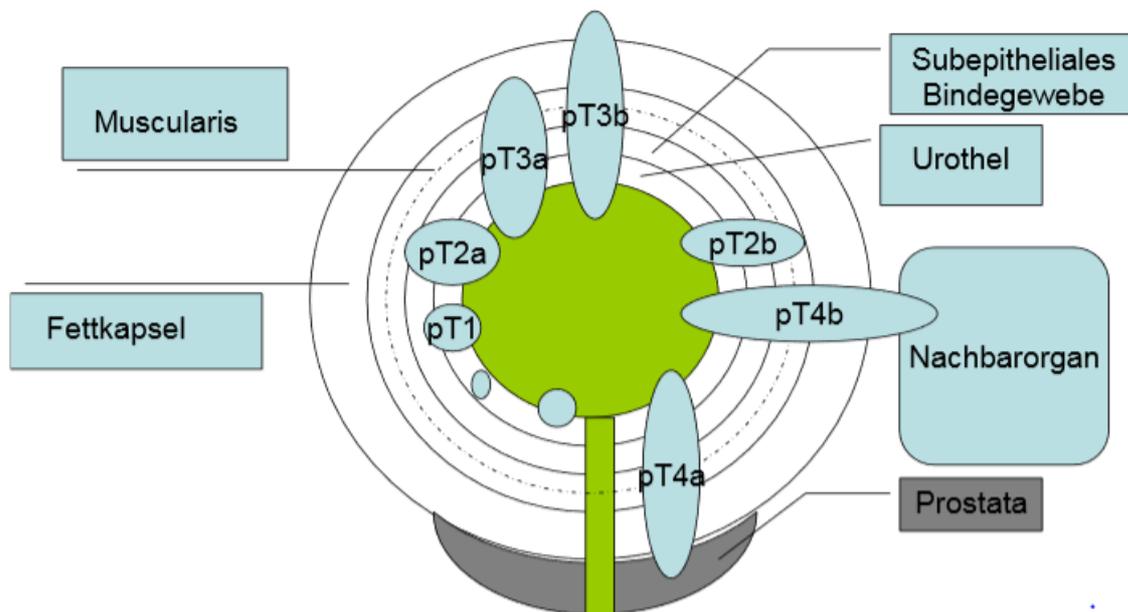


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Tumorstadien (aus Domnitz 2011)

1.3.4.2 Grading

Im Jahre 2004 wurde eine neue Klassifikation zur standardisierten Beurteilung der Tumordifferenzierung von der WHO eingeführt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die Version von 1973 angewandt. Diese teilte Blasentumore in gutartige urotheliale Papillome und drei Grade von Karzinomen ein (*low-grade*, *intermediate-grade*, *high-grade*). Hauptproblem bei dieser Einteilung war die ungenaue Definition der drei Grade ohne jeglichen Bezug zu histologischen Kriterien. Viele Tumore wurden als *intermediate-grade* gewertet, was häufig zu falschen Diagnosen führte (Miyamoto et al. 2010).

Einleitung

Die Klassifikation von 2004 beschränkt sich auf die Verwendung von zwei Stufen (*low-grade* und *high-grade*). *Low-grade* Karzinome zeigen ein noch weitgehend geordnetes Erscheinungsbild, jedoch sind Veränderungen in der Zellarchitektur und der histologischen Struktur wahrnehmbar. *High-grade* Tumore weisen dagegen eine prominente Unordnung ihrer Zellarchitektur mit zahlreichen zytologischen Auffälligkeiten auf. Dazu gehören Schichtungsstörungen des Urothels, zahlreiche Mitosen und vergrößerte Nukleolen. Neben diesen beiden Kategorien wurde 2004 mit PUNLMP eine neue Gattung eingeführt. PUNLMP steht für „papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potential“. Es handelt sich dabei um eine exophytische papilläre Läsion mit fehlenden Zeichen zytologischer Malignität, jedoch mit einer verstärkten zellulären Proliferationsrate und verdickter Urothelmembran. Diese Entität wird als Neoplasie, nicht aber als Karzinom gewertet, weil sie keine Zeichen für invasives Wachstum und Metastasierung an den Tag legt. Dennoch liegt das Rezidivrisiko bei circa 35%, das Progressionsrisiko bei 4%. Die Mortalität wird mit weniger als 1% angegeben. In der Klassifikation von 1973 wurde PUNLMP als T1G1-Karzinom gewertet. Unter „nicht-invasiven papillären urothelialen Läsionen“ versteht man folgende Arten:

- **Papillom:** exophytisches Wachstum entlang eines fibrovaskulären Stils, keine zytologischen Veränderungen, normale Urothelbreite, kein Progress und nur selten Rezidive, häufig jüngere Patienten betroffen
- **Invertiertes Papillom:** invertiertes Wachstum, normale Zytologie, ungefähr 1% Rezidivrate
- **PUNLMP**
- **Nicht-muskelinvasives papilläres Urothelkarzinom, *low-grade*:** geordnetes Erscheinungsbild, geringe Veränderungen der Zellarchitektur und Histologie, hohe Rezidivrate (50-70%), geringer Progress (10%), Mortalität (5%), entspricht nach WHO-Klassifikation von 1973 TaG1- und TaG2- Karzinomen
- **Nicht-muskelinvasives papilläres Urothelkarzinom, *high-grade*:** deutliche Veränderung des zellulären und zytologischen Erscheinungsbildes, häufige Mitosen mit dichten, unregelmäßigen Zellkernen mit verklumptem Chromatin, hohe Rezidivrate (70–75%) mit häufiger Progression (15–40%), Mortalität bei ca. 20%, nach WHO-Klassifikation handelt es sich dabei um TaG2-Karzinome und TaG3-Tumore.

Einleitung

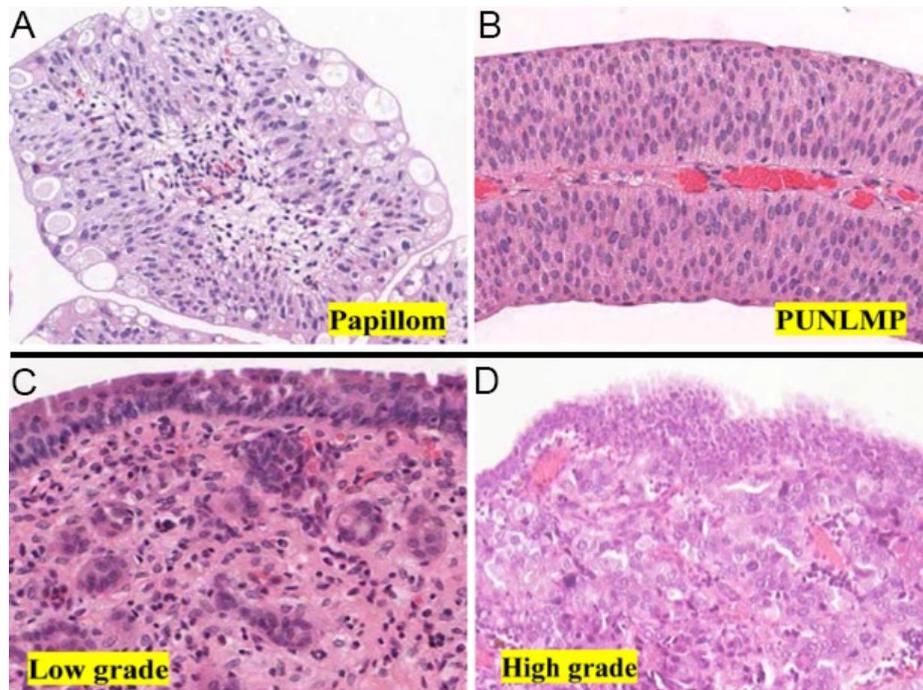


Abbildung 3: Histologische Schnittbilder von Papillom und PUNLMP sowie low- und high-Grade Tumoren (modifiziert nach Lindemann-Docter & Knüchel-Clarke 2008)

T1-Tumore, die die Lamina propria infiltrieren, gelten als invasive Karzinome. Beim Carcinoma in situ handelt es sich um einen aggressiven nicht-muskelinvasiven Tumor. Es handelt sich um eine flache Läsion des Urothels mit häufigen Mitosen und Zellkernatypien. Es gilt als direkte Vorstufe eines invasiven Karzinoms und weist ein hohes Progressionsrisiko auf.

Zusammenfassend lässt sich erörtern, dass durch die WHO-Klassifikation von 2004 die Einteilung von Harnblasenkarzinomen vereinfacht und detailliert wurde. Sie liefert exaktere Beschreibungen der verschiedenen präneoplastischen Vorstufen und einzelnen Tumorgrade. Dies führt zu einer breiten Akzeptanz bei den Pathologen auch aufgrund einer Korrelation mit der Terminologie der Urinzytologie (Stoehr and Hartmann 2007; Miyamoto et al. 2010).



Abbildung 4: Vergleich des Tumorgradings der nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinome in der WHO-Klassifikation von 1973 und 2004 (aus Stoehr & Hartmann 2007)

Einleitung

1.3.5 Metastasierung

Das Harnblasenkarzinom metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen. Dabei ist die Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung vom Tumorstadium abhängig und nimmt zu, je höher der Tumorgrad ist. So weisen pT0-pT1-Tumore eine Metastasierungswahrscheinlichkeit von 5% auf, pT2-Tumore rund 23%, pT3 46% und pT4 42%. Vor allem werden die Lymphknoten der obturatorischen Region (74%) und im Bereich der A. iliaca externa (65%) befallen. Hämatogene Metastasen findet man bei 7-16% aller Patienten. Die Prädisloktionsstellen sind hauptsächlich Lunge, Leber, Skelett, ZNS und endokrine Organe wie Schilddrüse und Nebennieren (Simon and Gschwend 2010).

1.3.6 Symptomatik des Harnblasenkarzinoms

Das Hauptsymptom des Harnblasenkarzinoms stellt die schmerzlose Hämaturie dar, die bei 85% der Patienten auftritt. Diese Blutungen treten Stadien-unabhängig auf und es handelt sich dabei nicht um ein Frühsymptom. Zusätzlich können Miktionsstörungen wie Pollakisurie, Dysurie und *Urge*-Symptomatik vorkommen. Bei sich wiederholenden Blaseninfektionen sollten genauere Untersuchungen durchgeführt werden, weil sie als Begleitinfektion bei Blasenkrebs vorkommen können. In späteren Stadien klagen die Patienten über suprapubische Schmerzen. Flankenschmerzen durch Harnstauungsnieren und Pyelonephritiden können durch eine Obstruktion der Ureterostien durch die Tumormassen entstehen. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen die Patienten klassische Tumorzeichen wie Appetitlosigkeit, Anämie und B-Symptomatik in Form von Fieber, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust (Kirkali et al. 2005).

1.3.7 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

1.3.7.1 Klinische Untersuchung

Wie bei jeder anderen Erkrankung auch steht am Anfang der Diagnostik eine eingehende Anamnese mit Erfragung von spezifischen Symptomen und Risikofaktoren. Die körperliche Untersuchung des Patienten ist für die Diagnostik oft nicht wegweisend. Zielführender ist hier eher die apparative Diagnostik mit Sonographie und Urinschnelltest. Entscheidend ist die invasive Diagnostik durch Urethrozystoskopie, möglichst mit photodynamischer Unterstützung (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe 2016).

Einleitung

1.3.7.2 Urinuntersuchung - Zytologie und molekulare Marker

Am Anfang der Urindiagnostik steht der Nachweis einer Mikro- oder Makrohämaturie. Dem schließt sich meistens eine zytologische Untersuchung des Urins mit dem Ziel an, maligne Zellen zu detektieren. Gerade für die Entdeckung von *high-grade* Karzinomen beträgt die Sensitivität 75-95% (Rübben et al. 1979). Die Differenzierung zwischen malignen Zellen und entzündungsinduzierten Zellalterationen bedarf allerdings pathologischer Erfahrung und Kompetenz. Insbesondere für das Carcinoma in situ, das sich durch flaches, intraepitheliales Wachstum auszeichnet, liefert die Urinzytologie laut Literatur ausgezeichnete Werte mit einer Treffsicherheit von 95%. Eine Detektionsrate von nur 40% wurde für die *low-grade* Karzinome ermittelt (Goebell et al. 2006). Insgesamt zeigt sich eine hohe Spezifität von insgesamt über 90%. Um diagnostische Lücken bei der zytologischen Diagnostik von hochdifferenzierten Karzinomen zu schließen, wurden in den letzten Jahren zunehmend Urin-gebundene Markersysteme entwickelt. Der Nachweis von Oberflächenantigenen, Kernantypen und bestimmten Genexpressionen ist das Ziel dieser Marker. Als Beispiel ist der NMP-22 Test anzuführen, der auf dem Nachweis des „*nuclear matrix protein*“ basiert. Es handelt sich dabei um einen Bestandteil des Mitoseapparates, der an der Zellteilung beteiligt ist und bei Patienten mit Urothelkarzinom deutliche erhöhte Werte zeigt. Die Sensitivität und Spezifität über alle pathologischen Stadien gesehen liegt bei 49% beziehungsweise 92%. Bei *high-grade* Karzinomen liegt die Sensitivität bei 90%. Insgesamt haben alle Urinmarker wie die Zytologie ihren Schwachpunkt in der Erkennung von *low-grade* Karzinomen. Dabei bildet genau diese Tumorgattung die Mehrheit der zu überwachenden Karzinome. Deshalb kann im Moment die Zystoskopie zur Nachsorge von Urothelkarzinomen nicht durch einen Urinmarker oder eine Kombination aus mehreren ersetzt werden (Black, Brown and Dinney 2006).

1.3.7.3 Zystoskopie mit photodynamischer Diagnostik

Die Zystoskopie gilt seit Jahren als Goldstandard in der lokalen Diagnostik von Urothelkarzinomen. Mit der Zystoskopie können Größe und Lokalisation des Tumors bestimmt und die Frage beantwortet werden, ob es sich um ein uni- oder multifokales Auftreten des Karzinoms handelt. Da bis zu 10% der Tumore bei der zystoskopischen Untersuchung übersehen werden, wurde die photodynamische Diagnostik zur verbesserten Darstellung von Urothelkarzinomen eingeführt. Dabei wird 5-Aminolävulinsäure in die Harnblase instilliert, welches sich dort in ein photoaktives Porphyrin verwandelt. Dieses wird durch Zellen mit erhöhter Teilungsaktivität vermehrt aufgenommen. Unter Blaulichtbeleuchtung erstrahlen die Zellen in einem pinken Farbton (Mathers et al. 2007).

Einleitung

Die Fluoreszenzendoskopie liefert deutlich bessere Ergebnisse als die konventionelle Weißlichtendoskopie. Mehr als 96% aller Karzinome können damit detektiert werden, wohingegen mit der Weisslichtendoskopie nur 77% der Urothelkarzinome zu sehen sind. Dieser Unterschied ist besonders bei der Diagnostik des Carcinoma in situ ausgeprägt. 95% der Carcinomata in situ werden mit der Fluoreszenzendoskopie diagnostiziert, während mit der konventionellen Weisslichtendoskopie nur 68% dieser Tumore entdeckt werden (Jocham et al. 2005). Dieser Trend lässt sich auch in einer weiteren Studie zu diesem Thema erkennen. Laut dieser Arbeit werden bei Gebrauch der Fluoreszenztechnik bis zu 28% mehr Carcinomata in situ im Vergleich zur Weisslichtendoskopie beobachtet (Schmidbauer et al. 2004). Eine weitere Studie konnte demonstrieren, dass über einen Zeitraum von acht Jahren die Rezidivwahrscheinlichkeit von oberflächlichen Urothelkarzinomen durch Verwendung der 5-Aminolävulinsäure induzierten Fluoreszenzendoskopie statistisch signifikant gesenkt werden konnte. Über alle Risikogruppen gesehen führt der Gebrauch dieser Technik zu einem deutlich verbesserten klinischen Outcome aller Patienten mit Urothelkarzinomen (Denzinger et al. 2007).

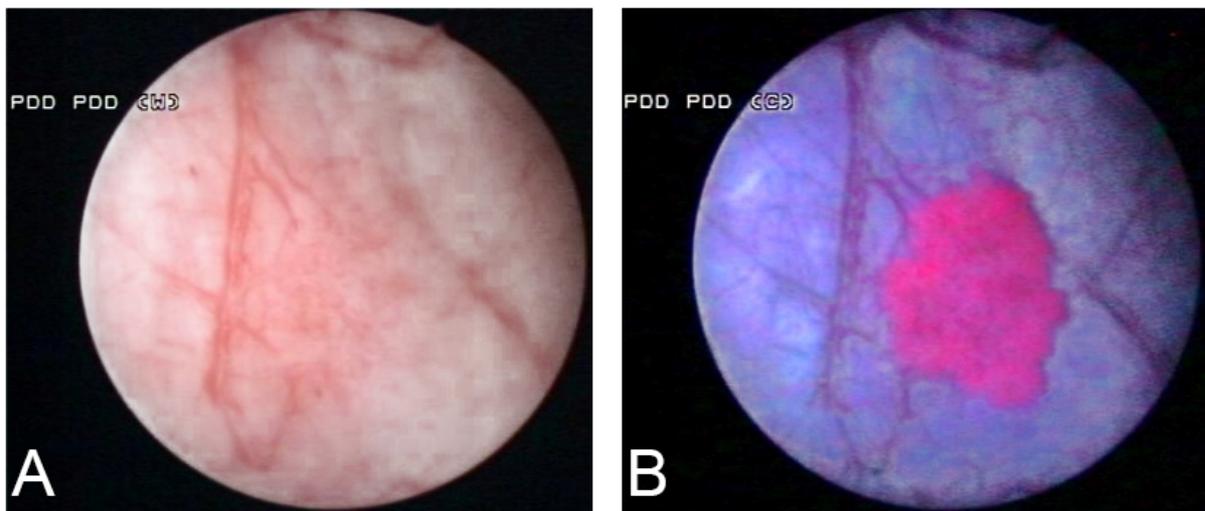


Abbildung 5: Cis in der Weißlichtendoskopie (links) sowie der Fluoreszenzendoskopie (rechts) (aus Karl et al. 2008)

1.3.7.4 Bildgebende Techniken zum Tumorstaging

Die Sonographie der Harnwege wird in den letzten Jahren häufiger zur Beurteilung des Urogenitaltrakts verwendet. Sie ermöglicht die Beurteilung von Raumforderungen im oberen Harntrakt und einer Harnabflußstörung. Bei gefüllter Blase können intra- und extraluminale Raumforderungen, sowie gelegentlich auch Metastasen detektiert werden (Goebell et al. 2006). In der Ausscheidungsurographie können größere Tumore als Füllungsdefekte und Kontrastmittelaussparungen des Nierenbeckens und der Harnleiterpassage imponieren.

Einleitung

Diese Untersuchung sollte Teil der Basisdiagnostik sein (Karl et al. 2008). Zur Beurteilung des oberen Harntraktes liefert jedoch das retrograde Ureteropyelogramm im Rahmen der diagnostischen Zystoskopie (einschließend der Entnahme einer Spülzytologie aus dem Nierenbecken) präzisere Ergebnisse. Bei gesichertem Harnblasenkarzinom werden CT und MRT (inklusive Abflussaufnahmen) zur Ausbreitungsdiagnostik und Darstellung der lokalen Tumorexpanansion verwendet. Die Aussagekraft bezüglich lokaler Tumorausbreitung ist allerdings eingeschränkt. Laut einer Studie liegt bei CT-Diagnostik von Abdomen und Becken die *Staging*-Genauigkeit bei 54,9%, mit einer *under-* und *over-staging*-Rate von 39%, beziehungsweise 6,1% (Paik et al. 2000). Einer weiteren Studie zufolge liegt die diagnostische Exaktheit von CT bei der Beurteilung von Tumorgröße, Lymphknoten und Metastasenstatus bei nur 32,3%. Vor allem nach transurethraler Resektion sinkt die Genauigkeit der Diagnostik erheblich ab, da sowohl CT als auch MRT nicht zwischen postoperativer Entzündung und Tumorgewebe unterscheiden können (Voges et al. 1989). In Bezug auf mögliche Lymphknotenmetastasen liefert das CT eine Spezifität von 70% und eine Sensitivität von 46% (Karl et al. 2008). Werte zwischen 73-96% werden für die diagnostische Genauigkeit bei der Einordnung der lokalen Tumorausbreitung für das MRT ermittelt (Barentsz and Witjes 1998). Bei fortgeschrittener Tumorerkrankung und Hinweisen auf eine ossäre Metastasierung sollte eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden.

1.3.8 Herkömmliche Therapieoptionen beim Harnblasenkarzinom

1.3.8.1 Transurethrale Resektion

Die transurethrale Resektion der Harnblase (TURB) dient zum einen der Diagnostik als auch der Therapie von Urothelkarzinomen. Mittels der TURB können exakte Aussagen über Tumorstadium und -ausbreitung getroffen werden. Neben der oberflächlichen Abtragung der Tumore sollte unbedingt eine tiefere Resektion unter Mitnahme der oberflächlichen Blasenmuskulatur (sogenannte „tiefe Schicht“) erfolgen, um eine Muskelinvasion des Karzinoms auszuschließen. Denn bei über 50% der Patienten, die keine Biopsie der tiefen Schichten erhalten haben, finden sich Residualtumore oder gar muskelinvasive Karzinome. Bei inkompletter Resektion, *high-grade* Ta-Tumoren (TaG3), Cis und allen T1-Stadien sollte nach sechs Wochen eine zweite transurethrale Resektion durchgeführt werden (sogenannte „zweite Schicht“) (Patel et al. 2015).

Einleitung

1.3.8.2 Adjuvante Instillationstherapien

Im Anschluss an die transurethrale Resektion dient die adjuvante intravesikale Instillationstherapie zur Senkung des Rezidiv- und Progressionsrisikos. Bei *low-grade* Karzinomen hat sich die innerhalb von 24 Stunden nach der TURB durchgeführte Frühinstillation von Chemotherapeutika etabliert. Mitomycin, Epirubicin und Doxorubicin gehören zu den am häufigsten verwendeten Substanzen. Durch die medikamentöse Frühinstillation sollen die im Anschluss an die TUR in der Blase frei umherschwimmenden Tumorzellen eliminiert werden und somit eine Tumorzellimplantation verhindert werden. Zudem hofft man auf einen ablativen Effekt auf die verbliebenen Tumorzellen am Resektionsrand (Lingen, Arends and Witjes 2013). Das relative Risiko eines Rezidivs sinkt nach der Frühinstillation um circa 35%, die 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit um 14%. Diese Methode scheint bei Patienten mit Frührezidiv und mehr als einem Rezidiv pro Jahr jedoch nicht effektiv zu sein. Eine einmalige Instillationstherapie hat keinen positiven Effekt auf die Langzeit-Progressionsraten und das generelle Überleben (Sylvester et al. 2016).

Bei *high-grade* Karzinomen sollte, wie oben schon erwähnt, in jedem Fall vor Beginn einer adjuvanten Therapie eine zweite TURB erfolgen. Bei diesen Hochrisikopatienten kommt meist eine intravesikale Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guerin (BCG) zum Einsatz. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde BCG als attenuierter Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose entwickelt. Seit den siebziger Jahren kommt BCG klassischerweise zur Therapie des Carcinoma in situ und des Urothelkarzinoms im Stadium T1G3 zur Anwendung (Herr and Morales 2008). Der exakte Wirkmechanismus ist bis heute nicht eindeutig geklärt. BCG löst über die Aufnahme in dendritische Zellen eine Immunantwort aus. IL-2, IL-8, GM-CSF und TNF-alpha sind dabei beteiligt (Redelman-Sidi, Glickman and Bochner 2014).

Zellen des Immunsystems führen zu einer lokalen entzündlichen Antwort und Zelltod. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Cis 68% eine komplette Ansprechrate auf BCG aufweisen. Außerdem hat sich der Gebrauch von BCG gegenüber Mitomycin-C in der Senkung von Tumorrezidiven als überlegen erwiesen (Böhle, Jocham and Bock 2003). Üblicherweise kommt Mitomycin-C im klinischen Alltag zur Therapie des rezidivierenden *low-grade* Urothelkarzinoms zur Anwendung. Im Vergleich zur alleinigen TURB kann die Verabreichung von BCG die Rezidivwahrscheinlichkeit um 56% senken (Shelley et al. 2001). In 70% der Fälle findet man eine komplette Ansprechrate auf BCG. Es existieren viele verschiedene Instillationsschemata und zur weiteren Optimierung der Induktions- und Erhaltungsschemata werden laufend Studien durchgeführt. Die BCG-Therapie ist jedoch sehr nebenwirkungsreich.

Eine häufige Nebenwirkung der BCG-Therapie sind Zystitiden mit Hämaturie. Granulomatöse Prostatitis, Epididymorchitis, systemische BCG-Reaktionen (bis hin zur BCG-

Einleitung

induzierten Tuberkulose mit konsekutiver Sepsis) und Allergien sind seltenere Nebenwirkungen. Im Falle eines BCG-Versagens kann bei Patienten mit gleichem Tumorstadium ein zweiter BCG-Zyklus durchgeführt werden (Lingen and Witjes 2013).

Zudem kann bei nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen eine Kombination aus Chemotherapeutikum und Mikrowellen-induzierter Hyperthermie versucht werden, was Thema dieser Arbeit ist. Beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom bleibt nur die radikale Zystektomie als Therapieoption übrig.

1.3.8.3 Radikale Zystektomie

Die radikale Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie gilt als Goldstandard der Therapie muskelinvasiver Urothelkarzinome. Die radikale Zystektomie beinhaltet die Entfernung der Harnblase mit den distalen Ureteranteilen, beim Mann zudem die Entfernung von Prostata, Samenblase und (seltener) bei Tumorbefall gegebenenfalls die Entfernung der Urethra. Bei der Frau müssen die vordere Vaginalwand, die Adnexe, der Uterus und bei Tumorbefall die Urethra entfernt werden. Obligater Bestandteil ist die Entfernung der pelvinen Lymphknoten im Bereich der Fossa obturatoria und der externen iliakalen Gefäße. Es gibt verschiedene Formen der Harnableitung nach radikaler Zystektomie. Zu den inkontinenten Formen der Harnableitung wird die Ureterokutaneostomie gerechnet. Dabei wird der Urin über beide Ureteren direkt durch die Haut ausgeleitet. Indikation für dieses Verfahren ist die palliative Harnableitung bei weit fortgeschrittenem Tumorleiden. Ebenfalls zu den inkontinenten Harnableitungsformen wird das Ileumkonduit gezählt. Dabei wird ein circa 15 cm langes Stück des terminalen Ileums ausgeschaltet und als Interponat zwischen den beiden Ureteren und der Bauchwand als Stoma eingesetzt. Hohes Patientenalter, simultane Urethrektomie und Harnstauungsnieren bei lokal weit fortgeschrittenem Tumorstatus gelten als Indikationen. Die Ureterosigmoideostomie (meist in Verbindung mit der Konstruktion eines Pouches – sogenannter Mainz-I-Pouch) zählt zu den kontinenten Formen der Harnableitung. Dabei werden beide Ureteren antirefluxiv in das Sigma implantiert. Nachteile dieser Technik sind rezidivierende ascendierende Infektionen und das Auftreten von malignen Tumoren an der Anastomose. Das Verfahren ist heute obsolet. Als die angestrebte Variante des Harnblasenersatzes gelten vorzugsweise aus dem terminalen Ileum geschaffene Neblasen. Durch Anastomose an die Urethra kann in einem hohen Prozentsatz eine Kontinenz erreicht werden. Bei Tumorbefall der Harnröhre kann ein kontinenter Pouch als Blasenersatz dienen. Das aus Darmanteilen gebildete Stoma wird an die Bauchdecke anastomosiert. Das bekannteste Verfahren ist der sogenannte Mainz-II-Pouch. Hierbei wird das Zökum mit der Appendix an den Nabel anastomosiert. Die

Einleitung

Entleerung dieses Hautstomas erfolgt durch Einmalkatheterisierung (Prof. Dr. Dr. h.c. Hautmann 2010; Simon and Gschwend 2010).

1.3.8.4 Chemotherapie

Das Ziel einer neoadjuvanten Chemotherapie ist die Elimination frei zirkulierender Tumorzellen und Mikrometastasen vor der radikalen Zystektomie. Indikationen für eine neoadjuvante Therapie sind Patienten mit den Stadien pT2-pT4 cN0 cM0. Eine Cisplatin-basierte Therapie ist erstrebenswert (Witjes et al. 2013). In Studien konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben und das tumor-spezifische Überleben nach Cisplatin basierter Therapie ermittelt werden und ist deshalb derzeit in der Diskussion.

Häufiger als die neoadjuvante Therapie wird im Anschluss an die radikale Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Diese kommt vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (\geq pT3) oder lymphogener Metastasierung (pN1) zum Einsatz. Bei diesen Patienten ist mit einer Rezidivrate von 80% nach alleiniger Zystektomie zu rechnen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe und AWMF 2016).

Vorteil der adjuvanten Chemotherapie ist sicherlich, dass es zu keiner Verzögerung der lokalen Tumorbehandlung mittels Zystektomie kommt und die weitere Therapieentscheidung anhand der pathologischen Einordnung des Resektats erfolgen kann (Sternberg et al. 2007). Nach Auswertung einer Metaanalyse konnte festgestellt werden, dass durch eine adjuvante Kombinationschemotherapie eine Reduktion der Mortalität von 26% während einer Nachsorgezeit von 2,5 bis 5,75 Jahren erreicht werden konnte. Eine bevorzugte Kombination der Chemotherapeutika war nicht zu erkennen, allerdings scheint die Verwendung von Cisplatin entscheidend für den Therapieerfolg zu sein (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe und AWMF 2016).

Patienten mit Fernmetastasen nach Zystektomie haben ohne zusätzliche Chemotherapie eine Lebenserwartung von 3 bis 6 Monaten (Sternberg and Vogelzang 2003).

Aufgrund der guten Verträglichkeit hat sich zur palliativen Therapie ein Gemcitabin/Cisplatin-basiertes Schema bewährt. Alternativ kann ein Schema bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin zum Einsatz kommen. Mit diesen Kombinationstherapien beträgt das mediane Gesamtüberleben 12 bis 16 Monate. Bei Niereninsuffizienz kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Neben einer Chemotherapie hat in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine supportive Therapie mittels Osteoprotektion (durch Einsatz von Bisphosphonaten) und Schmerzbekämpfung höchste Priorität (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe und AWMF 2016).

Einleitung

1.3.8.5 Bestrahlung

Eine Bestrahlung kann bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom eine effektive Behandlungsoption darstellen. Wichtig für den Erfolg ist, dass der Tumor kleiner als 5 cm ist, kein Cis vorliegt, Lymph- und Fernmetastasen ausgeschlossen sind und eine normale Blasenfunktion besteht. Die Bestrahlung sollte immer mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie kombiniert werden. Lebenslange zystoskopische Kontrollen zur Überwachung der Erkrankung sollten durchgeführt werden. Mögliche Nebenwirkungen der Bestrahlung sind eine Schrumpfbhase mit starker Pollakisurie und ein Reizdarmsyndrom des Rektosigmoides (Milosevic et al. 2007).

1.3.9 Nachsorge und Prognose des Harnblasenkarzinoms

Tabelle 2 zeigt die gemäß den EAU-Leitlinien vorgegebene Nachsorge beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom.

Tabelle 2: Nachsorge und Prognose des Harnblasenkarzinoms bezüglich Rezidiv- und Progressionsrisiko (modifiziert aus Simon & Gschwend 2010)

Risiko	Erste Zystoskopie	Weitere Zystoskopien	Dauer der Nachsorge
Niedriges Risiko	Nach 3 Monaten	Nach 6 weiteren Monaten, dann jährlich	5 Jahre
Hohes Risiko	Nach 3 Monaten	- <u>1. und 2. Jahr</u> : alle 3 Monate - <u>3. Jahr</u> : alle 4 Monate - <u>4. und 5. Jahr</u> : alle 6 Monate - <u>ab Jahr 6</u> : alle 12 Monate	Lebenslang jährliche Kontrolle des oberen Harntrakts
Andere Risikogruppen	Intervalle zwischen den anderen beiden Kategorien in Abhängigkeit von individuellen Faktoren des Patienten		

Neben der Zystoskopie sollten eine körperliche Untersuchung und eine Sonographie der Harnblase und der Nieren erfolgen. Insbesondere beim Carcinoma in situ ist eine Urinuntersuchung mit Urinzytologie von entscheidender Bedeutung.

Beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom treten nach alleiniger TURB in 82-90% der Fälle Rezidive innerhalb der ersten beiden Jahre auf. Nach radikaler Zystektomie wird die Rezidivrate durch das Tumorstadium bestimmt. Daher ist eine Früherkennung mittels körperlicher Untersuchung, Sonographie, Röntgen-Thorax, Urinzytologie und in Abständen einem CT von Becken und Abdomen von Nöten (Simon and Gschwend 2010).

Einleitung

Die Prognose des Harnblasenkarzinoms ist abhängig von dem Stadium der Tumorerkrankung und dem Differenzierungsgrad des Tumors bei Diagnosestellung. Weitere wichtige Prognosefaktoren sind multifokales Wachstum, die Tumorgröße und das gleichzeitige Vorhandensein eines Cis. Nicht-muskelinvasive Ta- und T1-Tumore weisen eine hohe Rezidivrate von 60-80% auf und entwickeln sich in 10-15% der Fälle in ein muskelinvasives Karzinom. Ohne Behandlung entsteht bei 54% der Cis-Patienten eine muskelinvasive Erkrankung. Zur Berechnung des Progressions- und Rezidivrisikos des jeweiligen Patienten wurden die EORTC-Risikotabellen eingeführt, die im nachfolgenden Abschnitt ausführlich erläutert werden.

Nur 5-10% der Patienten mit muskelinvasiven Tumoren überleben ohne Behandlung fünf Jahre. Patienten mit Metastasierung versterben meist innerhalb eines Jahres (Babjuk et al. 2013).

1.3.10 Abschätzen der Rezidiv- und Progressionsrate mittels EORTC-Punktesystem

Patienten mit den Tumorstadien Ta und T1 können anhand eines Punktesystems in drei Risikogruppen eingeteilt werden. Um die Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit für jeden einzelnen Patienten zu berechnen, wurden von Sylvester et al. Tabellen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC-Tabellen) entwickelt. Das EORTC-System beinhaltet die Daten von 2595 Patienten, die keine zweite transurethrale Resektion oder BCG-Therapie hatten. Das EORTC-System beinhaltet die sechs wichtigsten klinischen und pathologischen Faktoren (Sylvester et al. 2006):

Einleitung

Tabelle 3: Berechnung des Rezidiv- und Progressionscores mittels EORTC-Punktesystem (modifiziert nach Sylvester et al. 2006)

Kriterium		Rezidiv	Progression
Tumoranzahl	1	0	0
	2 bis 7	3	3
	≥8	6	3
Tumorgröße	<3 cm	0	0
	≥3 cm	3	3
Frühere Rezidivrate	Keine (Primärereignis)	0	0
	≤1 pro Jahr	2	2
	>1 pro Jahr	4	2
T-Stadium	Ta	0	0
	T1	1	4
CIS	Nein	0	0
	Ja	1	6
Graduierung	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5

Mit Hilfe der errechneten Gesamtpunktzahl kann eine Vorhersage für das Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einem sowie fünf Jahren getroffen werden. Die Schwankungsbreite um den Median liegt bei einem 95%igen Konfidenzintervall für die Rezidivwahrscheinlichkeit bei $\pm 3\%$ bis $\pm 6\%$. Die Progressionswahrscheinlichkeit beträgt $\pm 0,5\%$ bis $\pm 7\%$ nach einem und $0,8\%$ bis $\pm 10\%$ nach fünf Jahren (Sylvester et al. 2006). Je nach Punktescore werden die Patienten in drei Risikogruppen unterteilt:

- *low-risk*
- *intermediate-risk*
- *high-risk*

Ein Punktemodell, um die Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit der mit BCG therapierten Patienten einzuschätzen, wurde von dem *Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico* (CUETO) entwickelt. Verwendet man beide Systeme, so fällt auf, dass bei Berechnung der Rezidivwahrscheinlichkeit die berechneten Rezidivraten bei Verwendung des CUETO-Systems niedriger als bei Verwendung des EORTC-Systems ausfallen. Das mag daran liegen, dass mit BCG therapierte Patienten zur Berechnung der

Einleitung

Rezidivwahrscheinlichkeit beitragen und die BCG-Therapie die effektivste Instillationstherapie darstellt. Demnach ist der Hauptkritikpunkt der EORTC-Risikotabellen der Umstand, dass zum Teil heute nicht mehr leitliniengerechte Therapien als Datengrundlage verwendet wurden. Die der Auswertung zugrundeliegenden Patientendaten reichen bis in die neunziger Jahre zurück (Babjuk et al. 2013).

1.3.11 Geschichte und Hintergründe der Behandlung mit Hyperthermie

Die Option, Hyperthermie zur Behandlung von Tumoren einzusetzen, wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts von einer Gruppe von Ärzten erkannt. Bereits im Jahr 1666 erkannte Thomas Sydenham den Nutzen des Fiebers: „*Fever is a mighty engine, which nature brings into the world for the conquest of her enemies*“. Im Jahr 1866 beobachtete Busch das Verschwinden von Tumoren bei Patienten, die eine schwere fieberhafte Erysipelinfektion, hervorgerufen durch das Streptokokken-Toxin, erlitten hatten. Remissionen wurden für die verschiedensten Tumorgattungen beschrieben, darunter Neoplasien der Brust, maligne Melanome, periostale Sarkome, Ovarial- und Uteruskarzinome. Coley machte sich im Jahr 1893 diese Erkenntnis zu Nutze. Er infundierte in Tumorpatienten fieberinduzierende bakterielle Toxine und beobachtete, dass Sarkome prompter auf die hyperthermische Einwirkung reagierten als Karzinome. Es folgte eine Publikation über 30 Patientenfälle mit inoperablen, histologisch bestätigten Tumoren, die alle eine komplette Remission aufwiesen. Nur ein Patient erlitt ein Rezidiv, die anderen blieben bis über einen Beobachtungszeitraum von 50 Jahren tumorfrei. In den vierziger Jahren beschäftigten sich Wissenschaftler mit der weiteren Entwicklung von fiebererzeugenden, Nekrose-induzierenden Toxinen. Aufgrund der stark schwankenden Resultate und der hohen Toxizität stellte man die klinische Forschung dazu ein. In den folgenden Jahrzehnten konnte in zahlreichen Studien der positive Effekt von Hyperthermie auf Tumorzellen gezeigt werden. Bei einem *in vitro* Versuch mit Karzinomzellen von Hasen konnte der inhibitorische Effekt von Hyperthermie auf die Sauerstoffaufnahme ins Gewebe demonstriert werden. Der Sauerstoffmangel führte zu einem nachlassenden Tumorzellwachstum. Ferner kam es durch die Erhitzung zu ausgedehnter Tumornekrose (Muckle and Dickson 1971).

Aufgrund eines beeinträchtigten Blutflusses im Tumorgewebe (konstanter Widerstand im Kapillarnetzwerk) haben diese eine reduzierte Möglichkeit der Kühlung (verlangsamter Blutabfluß), ihr Gewebe ist demnach heißer als gesundes Gewebe (beschleunigter Blutabfluß durch Gefäßerweiterung). Ferner reagieren hypoxische Zellen und Zellen mit erniedrigtem pH-Wert, welche häufig in Tumorgewebe zu finden sind, deutlich sensibler auf Hitze als gesunde Zellen. Es ist eine große Varianz der unterschiedlichen Zellen auf das Ansprechen auf Hitze auszumachen, manche sind bis zu zehnfach sensibler als andere

Einleitung

(Field and Bleehen 1979). In den sechziger und siebziger Jahren wurde versucht, Blasenkarzinome mittels Instillation von heißem Wasser in die Harnblase zu therapieren. Diese Methode lieferte äußerst kontrovers diskutierte Ergebnisse. Zum einen erreichte diese Methode schon aus physikalischen Gründen nur die obersten Schichten des Tumors, während die tiefen Karzinomschichten durch die Einwirkung des heißen Wassers unberührt blieben (England et al. 1975). Der limitierende Faktor dieser Behandlungsmethode war die Notwendigkeit einer extrem heißen Wasserlösung, um innerhalb der Blase eine noch therapeutisch wirksame Temperatur erzielen zu können. Das Risiko der Überhitzung der Urethra (thermischer Schaden) und eine ungleiche Verteilung der Temperatur über die Blasenwand waren die Folge. Seitdem wurden andere Techniken zur Erwärmung der Blasenwand entwickelt wie Ultraschall, elektromagnetische und radiofrequenz-gesteuerte Bestrahlungen (LeVeen et al. 1976; Debicki, Okoniewska and Okoniewski 1990).

Die Kombination von Hyperthermie mit Chemotherapeutika zeigte in etlichen Studien einen synergistischen Effekt in Form von erhöhtem Zelltod und damit Verkleinerung der Tumoren. Das Synergo-System, zum ersten Mal Ende der achtziger Jahre in Studien getestet, verbindet die lokale Erhitzung der Blasenwand mit der gleichzeitigen Verabreichung des Chemotherapeutikums Mitomycin-C. Aufgrund seiner rein lokalen Wirkung in der Harnblase stellt die Synergo-Therapie eine innovative Methode für die Therapie nicht-muskelinvasiver Harnblasenkarzinome dar (Colombo et al. 2003).

1.4 Zusammenfassung

Beim Harnblasenkarzinom handelt es sich weltweit um die zweithäufigste Tumorerkrankung des Urogenitaltrakts (K. D. Sievert, B. Amend, U. Nagele and, J. Bedke, M. Horstmann, J. Hennenlotter, S. Kruck 2009). Als größter Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms gilt Nikotin. Über 95% aller Harnblasenkarzinome werden histologisch als Urothelkarzinome eingestuft, 50% der Karzinome fallen durch multifokales Wachstum auf (Dr. Manski 2018). Die TNM-Klassifikation stellt wie bei anderen Tumoren ein wichtiges Entscheidungselement bei der Wahl der richtigen Therapie dar. Hauptsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Hämaturie, die bei 85% der Patienten vorkommt (Kirkali et al. 2005). Als Goldstandard in der lokalen Diagnostik gilt die Zystoskopie, dabei kann eine zusätzliche photodynamische Diagnostik zu einer verbesserten Darstellung von Karzinomen beitragen (Mathers et al. 2007). Die transurethrale Resektion dient zum einen der Diagnostik als auch der Therapie von Urothelkarzinomen. Bei inkompletter Resektion, *high-grade* Tumoren (TaG3), Cis und allen T1-Stadien sollte nach sechs Wochen eine zweite transurethrale Resektion erfolgen (Patel et al. 2015). Bei nicht-muskelinvasiven Karzinomen sind die intravesikalen Instillationstherapien die leitliniengerechte Anschluss-Therapie.

Einleitung

Gemäß den EORTC-Kriterien wird bei Vorliegen eines *intermediate-risk*-Karzinoms eine Kaltinstillation mit Mitomycin C vorgenommen, bei *high-risk*-Tumoren kommt eine BCG-Therapie in Frage. Bei BCG-Versagen wird von den Leitlinien eine Zystektomie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe 2016). Die radikale Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie gilt als Goldstandard bei der Behandlung muskelinvasiver Harnblasenkarzinome.

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Möglichkeit, Hyperthermie bei der Behandlung von Tumoren einzusetzen, erkannt. In etlichen Studien konnte ein synergistischer Effekt einer Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapie in Form von erhöhtem Zelltod und damit einer Verkleinerung von Tumoren gezeigt werden (Colombo et al. 2003).

Gerade aufgrund der hohen Rezidivrate nach transurethraler Resektion (30-85%) ist es von enormer Bedeutung, neue Therapieverfahren neben den etablierten Instillationstherapien zur Behandlung nicht-muskelinvasiver Harnblasenkarzinome zu entwickeln (Moskovitz et al. 2005).

2. Zielsetzung

Die Thermo-Chemotherapie ist eine Methode zur Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Patientendaten der Thermo-Chemotherapie (Synergo-Therapie) aus dem Klinikum Harlaching innerhalb des Zeitraumes von 2009 bis 2015 auszuwerten. Dabei sollen unter anderem die genauen Patientencharakteristika wie Geschlechterverteilung, Alter, Tumorstadium, Krankheitsgeschichte und Vortherapien aufgeteilt in eine prophylaktische und ablativ Therapiegruppe beleuchtet werden. Ferner sollen die Ergebnisse der beiden Therapiearme hinsichtlich Remission, Rezidivrate und Progressionswahrscheinlichkeit dargestellt werden. Außerdem sollen mögliche Nebenwirkungen der Patienten unter der Thermo-Chemotherapie detailliert erfasst und die Häufigkeit der einzelnen Nebenwirkungen sowohl pro Sitzung als auch pro Patient präsentiert werden. Zusammengefasst hat diese Arbeit das Ziel, die mögliche Wirksamkeit und Verträglichkeit der Thermo-Chemotherapie zu demonstrieren.

3. Material und Methoden

3.1 Aufbau und Bestandteile des Synergoapparates

Eine Synergo-Behandlung besteht aus der intravesikalen Instillation und Zirkulation von Mitomycin-C (gelöst in Aqua dest.). Parallel dazu wird die Blasenwand mittels Radiofrequenzenergie erhitzt und die Temperatur mittels Temperatursonden überwacht.

Das Synergosystem SB-TS:101-1 besteht aus zwei Hauptkomponenten:

- Synergo Hyperthermie-Gerät (HF-Generator)
- Synergo Katheter-Set

3.1.1 Das Synergo Hyperthermie-Gerät

Beim Synergo-Gerät handelt es sich um ein Computer-gesteuertes Modul, bestehend aus einem HF-Generator, der Radiofrequenz-Energie an eine Antenne im Spezialkatheter liefert, einer Rollenpumpe, die für die Zirkulation von Mitomycin-C während der Behandlung sorgt und einem Kühlaggregat, das die Temperatur der Medikamentenlösung reguliert.

Es besteht aus fünf Hauptkomponenten:

1. Die Bedienkonsole

Die Bedienkonsole setzt sich aus einem Computer mit Monitor und Display zusammen. Diese zeichnet sowohl die Temperatur aus den drei Thermosonden des Katheters in der Harnblase und an zwei Stellen in der Urethra auf, als auch jegliche Patientendaten während jeder Behandlungssitzung. Die Systemsoftware führt ständige Selbstkontrollen durch und steuert kritische Behandlungsparameter, indem es beispielsweise eine Fehlernachricht sendet oder auch die Mikrowellenaussendung automatisch stoppt.

2. Der Radiofrequenzgenerator

Der Radiofrequenzgenerator liefert Energie in Höhe von 915 MHz für den intravesikalen Mikrowellen Applikator, der die Blasenwand durch direkte Bestrahlung erhitzt. Er sorgt somit für die gewünschte Temperatur der Blasenwand von ungefähr 42 Grad (Colombo et al. 1995).

3. Die Medikamentenzirkulation

Der Teil des Synergogeräts, der für die Medikamentenzirkulation sorgt, setzt sich aus einer peristaltischen Pumpe, einem Wärmeaustauscher, einem Arzneimittelreservoir und zwei Druckwandlern zusammen.

4. und 5. Energieversorgungseinheit und Konsolenarm

Das Synergomodul enthält eine Energieversorgungseinheit und den Konsolenarm, an welchem die Temperatursonden des Katheters und die Antenne fixiert sind.

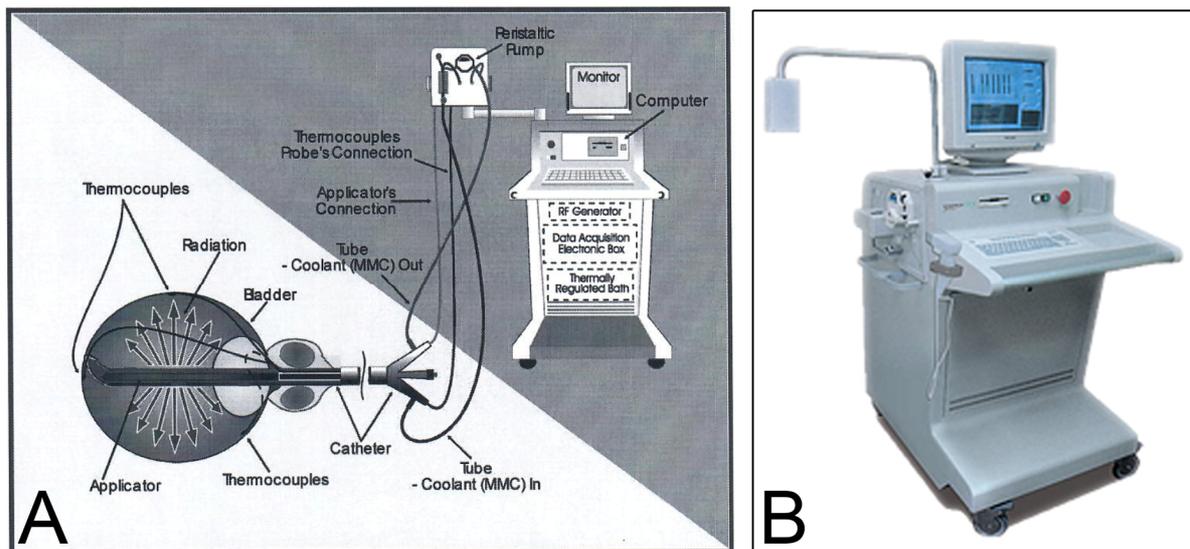


Abbildung 6: Darstellung des Synergo-Apparats (A aus Lammers et al. 2011; B aus Medical Enterprises 2008)

3.1.2 Das Synergo-Katheterset und Funktionsweise

Für jede einzelne Behandlung wird ein steril verpacktes, einmal verwendbares Katheterset benötigt. Bei dem Katheter handelt es sich um einen 20 French Silikon Foley-Katheter, der den Applicator mit der Radiofrequenzantenne zur Erwärmung der Blasenwand enthält. Er besitzt an der Spitze zwei Öffnungen zur Verabreichung und Zirkulation der Medikamentenlösung, ferner drei weitere Öffnungen für drei ausklinkbare Temperatursonden zur Messung der Temperatur an der Blasenwand. Zur Überwachung der Temperatur in der Urethra beinhaltet der Spezialkatheter zwei weitere Temperatursonden, um eine Überhitzung der Urethra zu vermeiden. Sobald der Katheter in die Harnblase eingeführt ist, werden die drei Temperatursonden manuell ausgeklinkt und suchen umgehend den Kontakt mit dem Blasendach, der lateralen und posterioren Blasenwand. Sie messen in direkter Verbindung mit dem Computer stehend die Temperatur der oberflächlichen Schichten der Blasenwand.

Material und Methoden

Die Spitze der Temperatursonden ist sehr dünn und sehr gut gegen die Medikamentenlösung isoliert. Das alles dient dazu, dass wirklich nur die Temperatur der Blasenwand gemessen wird.

Außerdem beinhaltet das Katheterset ein Schlauchsystem, das den Katheter mit dem Arzneimittelreservoir verbindet und über die Rollenpumpe für eine Zirkulation der gekühlten Medikamentenlösung sorgt. Dies ist von enormer Wichtigkeit für eine konstante und gleichmäßige Verteilung der Medikamentenlösung in der Harnblase, für eine Vermeidung thermischer Schäden in der Harnröhre und für die Erzielung eines Temperaturgradienten zwischen zirkulierender Medikamentenlösung und Blasenwand.

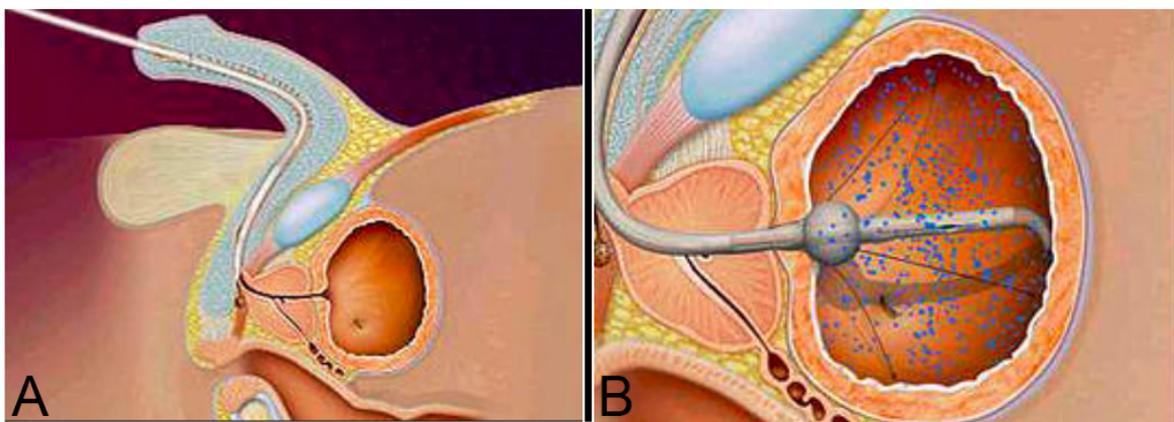


Abbildung 7: Einführen des Synergokatheters beim Mann (A) und Darstellung der Harnblase mit Mikrowellen-Applikator und Temperatursonden (B) (aus Medical Enterprises 2008; Bnai Zion Medical Center)

3.1.3 Mitomycin-C

Die Kombination von lokaler Erhitzung der Blasenwand auf ungefähr 42 Grad Celsius und die gleichzeitige Instillation von Mitomycin-C haben bereits in etlichen Studien einen synergistischen antitumoralen Effekt gezeigt (Hahn 1979). Durch die Hyperthermie kommt es zu einem Permeabilitätsanstieg des Urothels, sodass das Mitomycin-C leichter in die Harnblasenwand eindringen kann. Dort führt es über seine direkte Toxizität gegenüber Tumorzellen zu deren DNA-Schädigung, verminderter Proliferation und letztendlich zur Apoptose (van der Heijden, A. G. Verhaegh et al. 2005).

Mitomycin-C gehört zur Gruppe der zytostatisch wirksamen Antibiotika. Mitomycin-C alkyliert die DNA, wodurch DNA-Quervernetzungen entstehen. Letztendlich kommt es dadurch zur Hemmung der DNA- und RNA-Synthese. Eine Nebenwirkung von Mitomycin-C bei systemischer Verabreichung ist die Myelosuppression (Culman 2010). Es wurde gezeigt, dass durch Erhitzung der Blasenwand die Aufnahme von Mitomycin-C im Blutplasma auch

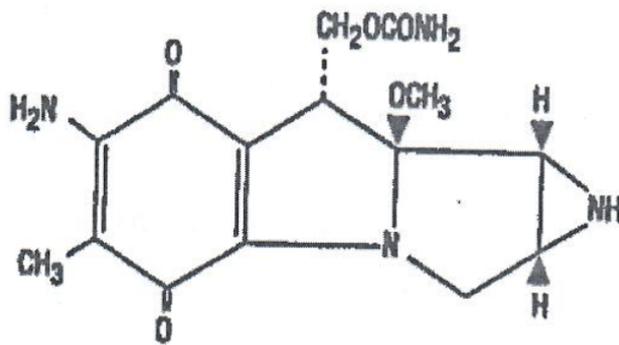


Abbildung 8: Strukturformel von Mitomycin-C (aus van der Heijden, A. G. Verhaegh et al. 2005)

bei intravesikaler (also lokaler) Anwendung erhöht wird. Die Befürchtung, dass es häufiger zu einer Myelosuppression kommen würde, wurde nicht bestätigt. Die Plasma-Mitomycin-C Konzentration blieb 10-100 mal niedriger als der kritische Wert von 400 ng pro ml, ab welchen eine Myelosuppression zu erwarten wäre (Paroni et al. 2001). Abgesehen von

der Myelosuppression bei systemischer Gabe kann es nach Instillation von Mitomycin-C in die Harnblase zu allergischen Reaktionen in Form von Hautrötungen (speziell Palmar- und Plantarerythem), Juckreiz und generalisierten Exanthenen kommen (Gontero et al. 2010). Mitomycin-C wird durch die Erhitzung bis 44/45 Grad Celsius nachweislich nicht destabilisiert.

3.2 Physikalische Grundlagen der Synergo-Therapie

Tumorgewebe ist stärker durchblutet als gesundes Gewebe. Kapillarnetzwerke mit hohem Widerstand sind für die Durchblutung des Tumors verantwortlich. Durch die Hitze einwirkung kommt es im gesunden Gewebe durch Erweiterung der Gefäße zu einer Hyperämie mit reaktiv schnellem Abtransport des Mitomycin-C bei erhöhtem Blutfluss, wohingegen im Tumorgewebe aufgrund von reduziertem Blutfluss eine Hypoxämie verursacht wird. Durch den verminderten Blutfluss verlängern sich Kontakt- und Einwirkungszeit zwischen Karzinom und Chemotherapeutikum. Gleichzeitig bleibt die Gewebeerwärmung verlängert bestehen, sodass die Hyperthermie ihrerseits die thermosensiblen Karzinomzellen schädigen kann. Durch die Mikrowellen des Synergo-Gerätes wird die Blasenwand auf ca. 42 Grad Celsius erwärmt, während die die Chemotherapie enthaltende Lösung ständig gekühlt wird. Erst durch den Temperaturgradienten zwischen Blasenwand (42° Celsius) und in der Blase zirkulierender Lösung (37° Celsius) wird eine verbesserte Resorption des Chemotherapeutikums erreicht. Durch den thermalen Stress wird die Permeabilität der Zellen zusätzlich erhöht. Außerdem scheint die Hitze einwirkung zu verhindern, dass der Tumor die durch das Chemotherapeutikum bedingten Schäden reparieren kann (Field and Bleehen 1979; Meyer 1984).

3.3 Indikationen für die Synergo-Therapie

Entsprechend den histologischen Ergebnissen wurden die Patienten nach TNM-Klassifikation und nach Differenzierungsgrad entsprechend den WHO-Richtlinien klassifiziert. Anschließend wurden sie gemäß den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) basierend auf den EORTC-Risikotabellen in *intermediate*- und *high-risk*- Gruppen eingeteilt. *Intermediate*- und *high-risk* Patienten sind für die Durchführung einer Synergotherapie geeignet.

Unter *intermediate-risk* fallen Patienten mit folgenden Kriterien:

- alle Tumoren, die weder als *low*- noch als *high-grade* definiert werden
- multifokales Tumorwachstum
- hohe Rezidivrate
- singulärer Tumor Ta *low-grade* mit einer Größe über 3 cm

Unter *high-risk* fallen Patienten mit folgenden Kriterien:

- Tumorstadium T1
- G3
- Carcinoma in situ
- multiple bzw. multilokuläre Tumore, hohe Rezidivrate und Größe über 3 cm

3.3.1 Indikationen für die adjuvante (prophylaktische) Therapie

Das Ziel der prophylaktischen Therapie ist die Vorbeugung von Tumorrezidiven. Der Tumor sollte durch eine transurethrale Resektion der Blase komplett beseitigt sein. Spätestens zwei Monate nach der letzten TURB sollte die Therapie gestartet werden. Einschlusskriterien für die adjuvante Therapie sind: multifokale Ta *low-grade* Tumore, ein einzelner Ta *low-grade* Tumor > 3 cm, sowie Tumore mit hoher Rezidivneigung (3 Rezidive in 24 Monaten, 4 Rezidive in 48 Monaten).

3.3.2 Indikationen für die neo-adjuvante (ablative) Therapie

Die ablative Therapie hat das Ziel der Elimination residualer Tumoranteile nach TURB. Eine komplette Eradikation des Tumors mittels TURB kann teilweise nicht mit Sicherheit erreicht

Material und Methoden

werden, es bleiben Reste des Karzinoms in der Blase aufgrund von multifokalem Auftreten des Tumors oder wegen einer ungünstigen Lage. Ein hohes Anästhesie-Risiko kann auch die Ursache für eine unzureichende Tumorsektion sein. Ferner ist bei Vorliegen eines Carcinoma in situ oder eines *high-grade* Urothelkarzinoms eine ablativ Therapie nötig. Eine neoadjuvante Therapie kann auch nach BCG-Versagen oder bei BCG-Unverträglichkeit durchgeführt werden.

3.4 Behandlungsablauf

3.4.1 Allgemeiner Ablauf

Eine Synergobehandlung dauert sowohl beim prophylaktischen als auch beim ablativen Schema in der Regel 75 Minuten. Vor jeder Behandlung wird der Urin des Patienten per Urin-Stix auf Zeichen eines Harnwegsinfekts untersucht und gegebenenfalls antibiotisch behandelt. Jeder Patient erhält zur Schmerzlinderung ein Lokalanästhetikum in die Harnröhre (Instillagel), intravenöse Analgetika (Dipidolor – Piritramid) und zur Linderung möglicher Blasenkrämpfe ein intravenös verabreichtes anticholinerges Spasmolytikum (Trospiumchlorid). Anschließend wird der Synergokatheter über die Urethra in die Blase eingeführt. Bei Männern wird die Urethra vor der Katheterisierung mit einem Bougiekatheter sondiert und auf 22 French gedehnt. Eine volle Blase erleichtert dabei die Katheterisierung. Anschließend wird die Blase manuell komplett entleert. Das Mitomycin-C wird in 50 ml destilliertem Wasser aufgelöst und über den Katheter in die Harnblase eingebracht. Der Gebrauch von destilliertem Wasser ist unbedingt erforderlich, da es bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung zu Störeinflüssen und Interferenzen auf die Radiofrequenzstrahlung kommt. Um eine Überhitzung der Urethra während der Behandlung zu vermeiden, wird die Medikamentenlösung automatisch und kontinuierlich aus der Blase gepumpt und in einem Wärmeaustauscher auf 6 bis 8 Grad Celsius herunter gekühlt. Nach Kühlung der Medikamentenlösung gelangt diese über das geschlossene System wieder in die Harnblase und erwärmt sich dort auf 37-38° Celsius. Die Blasenwand hat dabei eine Temperatur von 42° Celsius. Wichtig ist, dass eine Behandlungszeit von 40 Minuten mit einer Blasenwandtemperatur über 42° Celsius erreicht wird. Zur Vermeidung eines Verdünnungseffekts durch den kontinuierlich in die Blase nachlaufenden Urin aus beiden Nieren wird bei Halbzeit die Harnblase komplett entleert und die Medikamentenlösung erneuert. Am Ende der Behandlungssitzung wird die Harnblase geleert und der Katheter entfernt. Die System-Software speichert alle wichtigen Behandlungsparameter des Patienten und gibt bei bedenklichen Werten sofort Alarm.

3.4.2 Prophylaktisches (adjuvantes) Behandlungsschema

Das prophylaktische Schema beinhaltet sechs wöchentliche Sitzungen als Induktionstherapie. Anschließend wird der Behandlungserfolg mittels Zystoskopie mit Biopsien und Urinzytologie kontrolliert. Es folgt eine Erhaltungsserie von sechs Behandlungen alle sechs Wochen. Induktions- und Erhaltungstherapie ergeben zwölf Sitzungen. Die Gesamtdosis von Mitomycin-C je Sitzung beträgt insgesamt 40 mg. Die Einzeldosen werden in jeweils 20 mg Mitomycin-C aufgeteilt. Bei Halbzeit (20 min > 42° C) wird die Harnblase komplett entleert und das Mitomycin-C durch eine frische Lösung ersetzt.

3.4.3 Ablatives (neo-adjuvantes) Behandlungsschema

Das ablativische Protokoll sieht acht wöchentliche Behandlungen (Ablationsserie) vor, gefolgt von sechs Behandlungen alle sechs Wochen (Erhaltungsserie). Nach Abschluss der Ablationsserie wird der Behandlungserfolg mittels Zystoskopie mit Biopsien und einer Urinzytologie überwacht. Insgesamt beinhaltet das Schema 14 Sitzungen. Die Mitomycin-C Gesamtdosis beträgt während der Ablationsserie 80 mg, aufgeteilt in zwei Einzeldosen von jeweils 40 mg. Die Blase wird dabei wie im prophylaktischen Protokoll ebenfalls bei Halbzeit entleert und neu befüllt. Bis zum Jahr 2012 war das Behandlungsprotokoll anders. Es beinhaltete vier wöchentliche ablativische Sitzungen mit anschließender Untersuchung des Patienten zur Therapiekontrolle. Im Falle eines kompletten Ansprechens des Tumors auf die Therapie folgte ein kompletter prophylaktischer Zyklus mit sechs wöchentlichen und im Anschluss daran mit sechs Sitzungen alle sechs Wochen. War bei der Untersuchung noch Tumorgewebe zu sehen, schlossen sich den ersten vier ablativischen Sitzungen vier weitere ablativische Sitzungen mit erneuter Therapiekontrolle am Ende an. Im Falle eines kompletten Ansprechens des Tumors sah das Protokoll sechs Erhaltungssitzungen vor. War nach den acht ablativischen Sitzungen noch Tumorgewebe nachweisbar, war ein kompletter Wechsel der Therapiestrategie (radikale Zystektomie) nötig. Die Mitomycin-C Dosis lag bei zwei mal 40 mg während jeder ablativischen Sitzung (Ablationsserie), sowie zwei mal 20 mg während jeder prophylaktischen Behandlungssitzung (Induktionsserie) und jeder Sitzung der Erhaltungsserie.

Material und Methoden

3.5 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien gelten als Ausschlusskriterien für eine Synergo-Behandlung:

- Tumorstadium höher als T1
- Andere Histologie als Urothelkarzinom
- Urothelkarzinom außerhalb der Harnblase (Urethra, Ureter, Nieren)
- Harnblasendivertikel mit einem Durchmesser größer als 1 cm
- Blasenvolumen < 150 ml
- Urethrastriktur
- Unbehandelte Infektionen des Harntrakts und der Harnblase
- Metastasen
- Neurogene Harnblase
- Bekannte Allergie auf Mitomycin-C

3.6 Nebenwirkungen

Jeder Patient wird vor dem Beginn der Synergo-Sitzungen zu verschiedenen Krankheitssymptomen eingehend befragt, um im weiteren Verlauf mögliche Nebenwirkungen sofort erkennen zu können. Das eventuelle Vorliegen einer Nykturie, Hämaturie, Dysurie, Schmerzen und Inkontinenz vor Start der Therapie wird registriert. Auf einer Skala von 0-3 kann dabei die Stärke der Beschwerden angegeben werden.

Während der Synergo-Sitzung werden mögliche Schmerzzustände, Harnblasenkrämpfe und Schwierigkeiten bei der Kathetereinführung notiert. Vor jeder neuen Behandlung wird vom Patienten erfragt, wie es ihm in Bezug auf Hämaturie, Dysurie, allergischen Reaktionen, Harnwegsinfektion, Nykturie und Inkontinenz nach der letzten Sitzung ergangen ist. In den Kontrolluntersuchungen werden zystoskopisch eventuell vorliegende Harnröhrenstenosen, Urethrastrikturen und Reaktionen der posterioren Harnblasenhinterwand beurteilt.

Material und Methoden

Im Folgenden wird die jeweilige Einordnung der Beschwerden auf einer Skala von 0 bis 3 erläutert:

Tabelle 4: Übersicht über Art und Einteilung des Schweregrades der Nebenwirkungen

Zeitpunkt der Nebenwirkungen	Art der Nebenwirkung	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Nebenwirkungen während Behandlung	Schmerzen mit Brennen und Unwohlsein	Kein Schmerz	Leichter Schmerz, keine Änderung der Behandlungsparameter	Signifikanter Schmerz, Veränderung der Behandlungsparameter	Behandlungsabbruch wegen Schmerzen
	Blasenkrämpfe	Keine Krämpfe	Milde Krämpfe, kein Harnverlust, keine Änderung der Behandlungsparameter	Krämpfe führen zu Urinverlust, Veränderung der Behandlungsparameter	Behandlungsabbruch wegen Krämpfen
	Schwierigkeiten beim Einführen des Katheters	Keine	Leichte Schwierigkeiten, keine Manipulation nötig	Schwierig, Manipulation nötig	Einführen des Katheters unmöglich, Verschieben der Behandlung
Nebenwirkungen zwischen oder nach Behandlung	Dysurie	Keine	Mild, nach 24-48 Stunden vorbei	Signifikant, hält 2-7 Tage an	Stark, hält > 7 Tage an
	Hämaturie	Keine	Mild, nach 24-48 Stunden vorbei	Signifikant, hält 2-7 Tage an	Stark, hält > 7 Tage an
	Allergie	Keine	Mild, keine Medikation nötig, keine Veränderung des Behandlungsschemas	Moderat, Veränderung des Behandlungsschemas	Stark, Behandlungsabbruch
	Harnwegsinfektion	Keine	Mild, keine Symptome	Symptome und systemische Infektionszeichen	Stark, Behandlungsausschluss
	Nykturie	Keine	Ein- bis zweimal pro Nacht	Drei- bis viermal pro Nacht	> viermal pro Nacht
	Inkontinenz	Keine	Beim Husten, Niesen	Spontan, noch Kontrolle vorhanden	Keine Kontrolle
Während Zystoskopie sichtbare Nebenwirkungen	Verengung der Urethra	Keine	Leicht, keine Behandlung nötig	Signifikant, Behandlung notwendig	Zystoskop kann Engstelle nicht passieren
	Striktur der Urethra	Keine	Mild, keine Behandlung nötig	Signifikant, Behandlung notwendig	Zystoskop kann Engstelle nicht passieren
	Reaktionen der Blasen hinterwand*	Keine Reaktion	Mild, leichte Rötung	Moderat, weiße Areale sichtbar	Schwerwiegend, schwarze Areale sichtbar

* beinhaltet Hyperämie, Entzündungen, thermische Schädigungen der Harnblasenwand und asymptomatische Ulzerationen

3.7 Ablauf des Follow-up

Vor Beginn der Synergo-Therapie wird bei allen Patienten eine transurethrale Resektion (TURB) mit dem Ziel der radikalen Tumorentfernung durchgeführt. Unmittelbar vor dem Start der Therapie wird die Harnblase mittels Zystoskopie nochmals untersucht.

Zusätzlich wird eine Urinzytologie veranlasst. Zum Ausschluss und zur Detektion eventuell vorhandener Metastasen, die ein Ausschlusskriterium für eine Synergo-Therapie darstellen, finden eine Ausscheidungsurographie und im Falle einer *high-grade* Läsion eine Computertomographie statt. Im Anschluss an die Induktionsserie bzw. die Ablationsserie wird der Therapieerfolg durch Zystoskopien eventuell mit Biopsien und Urinzytologie kontrolliert.

Anschließend wird das Ansprechen auf die Therapie und das mögliche Entstehen von Rezidiven alle drei Monate über zwei Jahre mit Hilfe von Zystoskopie, Zytologie und bei Bedarf durch transurethrale Resektion bzw. transurethrale Biopsien überwacht. Eine verbesserte Detektionsrate wird durch photodynamische Diagnostik (PDD) erreicht. Nach

Material und Methoden

zwei Jahren werden die Untersuchungsintervalle schrittweise verlängert, dann oft außerhalb des Klinikums bei niedergelassenen Urologen.

3.8 Sammlung der Patientendaten aus Harlaching (2009-2015)

3.8.1 Patientendaten von 2009-2015

Bei insgesamt 44 Patienten, 32 Männern und 12 Frauen wurde in einem Zeitraum von sechs Jahren eine Synergo-Therapie durchgeführt. 18 Patienten wurden in das prophylaktische Schema und 26 Patienten in das ablative Schema eingeteilt.

Vor Beginn der Synergotherapie wurden die Patienten ausführlich über den Behandlungsablauf, die zu erwartenden Ergebnisse und die Nebenwirkungen mit möglichen Komplikationen aufgeklärt. Insbesondere wurde erläutert, dass die Synergotherapie zum aktuellen Zeitpunkt keine Leitlinien-konforme Therapie darstellt. Die Unterschrift des jeweiligen Patienten für eine von der Ethikkommission genehmigte Einverständniserklärung wurde vor Durchführung der Therapie eingeholt. Die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit war von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München bereits am 02.09.2002 bestätigt worden.

3.8.1.1 Prophylaktisches (adjuvantes) Schema

18 Patienten erhielten eine Synergo-Therapie nach dem adjuvanten Schema. Die Patienten gliederten sich in 10 Männer, also 55,6% der Patientenanzahl und 8 Frauen (44,4%) auf. Im Schnitt waren die Patienten 68,4 Jahre alt. Bei den Männern lag das Durchschnittsalter bei 66,4 Jahren, bei den Frauen bei 70,5 Jahren. Der Median wurde insgesamt mit 68,0 Jahren berechnet. In der männlichen Patientengruppe war der Median ebenfalls 68,0 Jahre, bei den Frauen 70,0 Jahre.

Tabelle 5: Altersangaben des Patientenkollektivs (a= Jahre)

	Gesamt	Durchschnittsalter (a)	Median Alter (a)	Range (a)
N gesamt	18	68.4	68.0	45 - 85
Männlich	10 [55.6%]	66.4	68.0	45 - 83
Weiblich	8 [44.4%]	70.5	70.0	55 – 85

Nach den Richtlinien der European Association of Urology (EAU) hatten sechs Patienten ein *high-risk* Profil, wohingegen zwölf Patienten zum *intermediate-risk* zu zählen waren. Ein

Material und Methoden

Patient hatte eine hohe Rezidivquote von drei oder mehr Episoden in den letzten zwei Jahren und zehn Patienten hatten Rezidive. Bei sieben Patienten war es das erste Auftreten eines Harnblasenkarzinoms.

Tabelle 6: Einteilung der Patienten in Risikogruppen

	High Risk		Intermediate Risk
EAU Risiko	6		12
	Häufig rezidivierend	Rezidivierend	Erste Episode
Rezidiv Geschichte	1	10	7

Bei den Patienten mit der ersten Krankheitsepisode hatten drei Patienten ein TaG1-Tumorstadium. Bei vier Patienten war ein TaG3-Harnblasenkarzinom diagnostiziert worden.

Tabelle 7: Tumorstadien der Patienten mit erster Krankheitsepisode

	Tumorstadium der Patienten mit erster Episode					Gesamt
	G1	G2	G3	Gx	Cis	
Ta	3		4			7
T1						
CIS						
Gesamt	3		4			7

Elf der Patienten, die bereits Rezidive erlitten hatten, zeigten ein TaG1-Stadium.

Tabelle 8: Tumorstadien der Patienten mit Rezidiven

	Patienten mit Rezidiven					Gesamt
	G1	G2	G3	Gx	Cis	
Ta	11					11
T1						
CIS						
Gesamt	11					11

Material und Methoden

Im Durchschnitt kam es zu 2,3 Krankheitsvorkommen vor dem Beginn der Synergotherapie, der Median lag bei zwei Episoden von Harnblasenkarzinomen.

Tabelle 9: Anzahl der Krankheitsepisoden inklusive der jeweils aktuellen Erkrankung (MW = Mittelwert)

	MW	Median	Range
Anzahl Krankheitsepisoden	2.3	2	1 – 5

10 Patienten (55,6% der Gesamtpatienten) hatten vor der Entscheidung für die Synergotherapie andere Therapiemöglichkeiten versucht. Ein Patient erhielt eine Behandlung mit BCG und neun Patienten wurden mit einer Mitomycin-C- Instillationstherapie behandelt. Für acht Patienten (44,4% der Gesamtpatienten) war die Syngero-Therapie die erste Therapieoption.

Tabelle 10: Überblick über die Vorbehandlungen der Patienten (n=Anzahl)

Letzte Behandlungen	n
BCG	1
MMC	9
Gesamtzahl der Patienten mit früheren Behandlungen	10 [55.6%]
Gesamtanzahl mit erster Behandlung	8 [44.4%]

3.8.1.2 Ablatives Schema

26 Patienten waren Teil des ablativen Therapiezyklus, davon waren 22 Patienten männlich (84,6% der Gesamtanzahl) und vier Patienten weiblich (15,4% der Gesamtanzahl). Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 71,6 Jahre. Bei den Männern waren im Schnitt die Patienten 72,2, bei den Frauen 68,3 Jahre alt. Insgesamt betrachtet lag der Median bei 72,0 Jahren. Ebenfalls 72,0 Jahre betrug der Median bei den Männern, 70,5 Jahre bei den Frauen.

Material und Methoden

Tabelle 11: Altersangaben des Patientenkollektivs (n=Anzahl, MW= Mittelwert; a =Jahre)

	Gesamt	MW Alter (a)	Median Alter (a)	Range (a)
n gesamt	26	71.6	72.0	50 - 94
Männlich	22 [84.6%]	72.2	72.0	50 - 94
Weiblich	4 [15.4%]	68.3	70.5	55 - 77

24 der 26 Patienten waren nach den Kriterien der European Association of Urology der *high-risk*-Kategorie zuzuordnen, die restlichen zwei Patienten zählten zu der *intermediate-risk*-Gruppe. Neun Patienten hatten häufige Rezidive mit drei oder mehr Krankheitsphasen in den letzten zwei Jahren. Zehn Patienten hatten ebenfalls Rezidive, wohingegen für sieben Patienten die aktuelle Krankheitsepisode die bisher erste darstellte.

Tabelle 12: Risikozuordnung der Patienten und Rezidiv-Geschichte

	High Risk		Intermediate Risk
EAU Risiko	24		2
	Häufig rezidivierend	rezidivierend	Erste Episode
Rezidivgeschichte	9	10	7

Bei sieben Patienten wurde zum ersten Mal ein Harnblasenkarzinom diagnostiziert. Drei davon waren dem Tumorstadium TaG3 zuzuordnen. Wiederum zwei davon hatten gleichzeitig ein Carcinoma in situ. Ein Patient hatte ein Karzinom mit dem Stadium T1G2, drei Patienten ein Stadium T1G3. Zwei Patienten mit dem Tumorstadium T1G3 litten zusätzlich an einem Carcinoma in situ.

Tabelle 13: Darstellung der Tumorstadien der Patienten mit erster Krankheitsepisode (Die Zahlen in Klammern geben das Vorhandensein simultan vorhandener Carcinomata in situ an)

	Patienten mit erster Episode					Gesamt
	G1	G2	G3	Gx	Cis	
Ta			3 (2)			3 (2)
T1		1	3 (3)			4 (3)
Cis						
Gesamt		1	6 (5)			7 (5)

Material und Methoden

Bei den Patienten mit Rezidiven hatte ein Patient ein TaG1-Stadium mit gleichzeitigem Carcinoma in situ, drei Patienten waren dem Stadium TaG2 zuzuordnen. Einer davon hatte wieder ein zusätzliches Carcinoma in situ. Sechs Patienten hatten ein TaG3-Stadium, wobei wiederum vier an einem simultanen Carcinoma in situ litten. Drei Patienten hatten die Diagnose des Stadiums T1G2, ein einzelner davon war zusätzlich an einem Carcinoma in situ erkrankt. Zwei Patienten hatten einen Tumor im Stadium T1G3 mit zusätzlichem Carcinoma in situ. Ein Patient mit multiplen Rezidiven hatte ein T2-Stadium und wurde trotz Vorliegen dieses Ausschlusskriteriums im Rahmen eines individuellen Heilversuchs behandelt. Bei einem Patienten konnte das genaue Tumorstadium nicht bestimmt werden, daher das Tx-Stadium. Zwei Patienten hatten ein isoliertes Carcinoma in situ.

Tabelle 14: Darstellung der Tumorstadien der Patienten mit Rezidiven

	Patienten mit Rezidiven					Gesamt
	G1	G2	G3	Gx	Cis	
Ta	1 (1)	3 (1)	6 (4)			10 (6)
T1		3 (1)	2 (2)			5 (3)
Cis					2	2
T2			1			1
Tx	1 (1)					1 (1)
Gesamt	2 (2)	6 (2)	9 (6)		2	19 (10)

Im Durchschnitt gab es 3,2 Krankheitsvorkommnisse vor dem Start der ablativen Synergo-Therapie. Der Median ergab zwei Tumorepisoden vor Therapiestart.

Tabelle 15: Krankheitsepisoden (inklusive der aktuellen Erkrankung) vor Beginn der Synergo-Therapie (MW=Mittelwert)

	MW	Median	Range
Anzahl der Krankheitsepisoden	3.2	2	1 - 20

Sieben Patienten hatten in der Vorgeschichte eine Therapie mit BCG. Ein Patient war therapierefraktär. Das bedeutet, dass innerhalb von sechs Monaten keine Tumorfreiheit durch die BCG-Erhaltungstherapie oder auch durch eine nochmalige BCG-Behandlung nach

Material und Methoden

drei Monaten erzielt werden kann. Es beinhaltet auch eine Progression des Tumorstadiums und des *Gradings* innerhalb von drei Monaten nach dem ersten BCG-Zyklus (*refractory*). Vier Patienten hatten nach BCG-Therapie einen frühzeitigen Rückfall (*early relapsing*). Das bedeutet, dass es nach Erreichen der Tumorfreiheit innerhalb von zwölf Monaten zu einem erneuten Rezidiv der Erkrankung kommt. Zwei Patienten erlitten nach anfänglicher Tumorfreiheit einen Krankheitsschub innerhalb von 12-24 Monaten (*intermediate relapsing*) (Donnell and Boehle 2006).

Wie schon erwähnt hatten sieben Patienten eine Vorbehandlung mit BCG. Vier Patienten hatten niemals eine BCG-Therapie erhalten, bei 15 war nicht bekannt, ob sie jemals eine solche Therapie durchgeführt haben. Zwölf Patienten waren mit dem Chemotherapeutikum Mitomycin-C vorbehandelt. Ein Patient hatte vor Jahren bereits eine Synergo-Therapie nach dem prophylaktischen Schema und eine Immunocotheil-Behandlung (Immunocyanin) durchlaufen. Ein weiterer Patient hatte in der Vorgeschichte ebenfalls eine Synergo-Therapie.

Tabelle 16: Überblick über die Vortherapien der Patienten

Vorhergehende Behandlungen	n
BCG	7
MMC	12
Immunocotheil & Synergo Prophyl.	1
Synergo	1
Gesamtanzahl der Patienten mit früheren Behandlungen	14 [53.8%]
Patienten ohne Vorbehandlung	12 [46.2%]

Zehn Patienten hätten aufgrund ihrer Krankheitsgeschichte nicht in das ablative Synergoschema eingeschlossen werden dürfen. Diese Patienten hatten entweder Tumorerkrankungen anderer Art in ihrer Vorgeschichte oder Urothelkarzinome im oberen Harntrakt. Obwohl sie eigentlich die Ausschlusskriterien für eine Synergo-Behandlung erfüllten, wurden sie dennoch im Rahmen eines individuellen Heilversuchs therapiert. Die Wirksamkeitsdaten der Synergo-Therapie werden deshalb im späteren Verlauf einmal unter Einschluss dieser Patienten und einmal unter Ausschluss dieser Daten präsentiert.

Material und Methoden

Ausschlusskriterien waren im Einzelnen:

- Allergie mit Stopp der Synergo-Therapie nach der dritten Sitzung (kein *Follow-Up*)
- Gastrektomie nach Magenkarzinom
- Karzinom der Beckengegend
- Leukämie mit Chemotherapie
- Palliative Behandlung
- T2-Stadium im Jahr 2009
- Tumor im Becken
- Urothelkarzinom der Ureteren (2x)
- Urothelkarzinom der Urethra

26 Patienten führten eine Synergo-Therapie nach dem ablativem Schema durch. Wie schon beschreiben, erfüllten zehn Patienten die Ausschlusskriterien für eine Synergo-Therapie. Für 16 Patienten trafen alle Kriterien für diese therapeutische Option zu. Im Anschluss sollen nun die genauen Daten und Informationen dieser 16 Patienten detailliert betrachtet werden.

13 (81,3% der Gesamtpatienten) der 16 Patienten waren männlich, mit einem Durchschnittsalter von 70,4 Jahren. Das Durchschnittsalter der drei Frauen (18,8% der Gesamtpatienten) betrug 69,0 Jahre.

Tabelle 17: Altersangaben des Patientenkollektivs (n=Anzahl, MW=Mittelwert)

	Gesamt	MW Alter (a)	Median Alter (a)	Range (a)
n	16	70.1	74.5	50 - 94
Männlich	13 [81.3%]	70.4	74.0	50 - 94
Weiblich	3 [18.8%]	69.0	75.0	55 - 77

15 Patienten hatten gemäß der *European Association of Urology* ein *high-risk* Krankheitsprofil, ein Patient war dem *intermediate-risk* zuzuordnen. Sechs Patienten hatten häufige Rezidive mit drei oder mehr Krankheitsepisoden in den letzten zwei Jahren, vier Patienten hatten Rezidive und bei sechs Patienten war es die erste Krankheitsepisode.

Tabelle 18: Risikoordnung der Patienten und Rezidiv-Geschichte

	<i>High Risk</i>		<i>Intermediate Risk</i>
EAU-Risiko	15		1
	Häufig rezidivierend	rezidivierend	Erste Episode
Rezidivgeschichte	6	4	6

Material und Methoden

Vier Patienten hatte eine Vorbehandlung mit BCG. Drei Patienten hatten einen frühzeitigen Rückfall (*early relapsing*) und ein Patient zeigte ein therapie-refraktäres Verhalten (*refractory*).

Neben der BCG-Vorbehandlung hatten sieben Patienten eine Mitomycin-C-Instillationstherapie in der Vorgeschichte.

Tabelle 19: Überblick über die Vortherapien der Patienten (n=Anzahl)

Vortherapie	n
BCG	4
MMC	7
Patienten mit Vortherapie (ggf. mehr als eine Therapie)	8 [50.0%]
Patienten mit erster Behandlung	8 [50.0%]

Bei allen sechs Patienten, die die erste Krankheitsepisode hatten, waren T1- oder *high-grade* Karzinome diagnostiziert worden. 83,3% der Patienten (insgesamt fünf Patienten) hatte ein gleichzeitiges Carcinoma in situ.

Tabelle 20: Darstellung der Tumorstadien der Patienten mit erster Krankheitsepisode (Die Zahlen in Klammern geben das Vorhandensein simultan vorhandener Carcinomata in situ an)

	Patienten mit erster Episode					Gesamt
	G1	G2	G3	Gx	Cis	
Ta			2 (2)			2 (2)
T1		1	3 (3)			4 (3)
Cis						
Tx						
T > T1						
Gesamt		1	5 (5)			6 (5)

Material und Methoden

Von den zehn Patienten mit Rezidiven hatten sechs ein zusätzliches Carcinoma in situ. Ta-Karzinome wurden bei sechs Patienten und T1-Karzinome bei zwei Patienten diagnostiziert, ein Patient hatte ein Carcinoma in situ.

Tabelle 21: Darstellung der Tumorstadien der Patienten mit Rezidiven (Die Zahlen in Klammern geben das Vorhandensein simultan vorhandener Carcinomata in situ an)

	Patienten mit Rezidiven					Gesamt
	G1	G2	G3	Gx	Cis	
Ta		2 (1)	4 (3)			6 (4)
T1		1	1 (1)			2 (1)
Cis					1	1
Tx	1 (1)					1 (1)
T > T1						
Gesamt	1 (1)	3 (1)	5 (4)		1	10 (6)

Nachfolgende Tabelle 22 zeigt noch einmal eine Zusammenfassung der Tumorstadien aller 16 Patienten.

Tabelle 22: Tumorstadien aller 16 Patienten (Die Zahlen in Klammern geben das Vorhandensein simultan vorhandener Carcinomata in situ an)

	Tumorstadien aller 16 Patienten				Gesamt
	G1	G2	G3	Cis	
Ta		3 (1)	6 (5)		8 (6)
T1		2	4 (4)		6 (4)
Cis				1	1
Tx	1 (1)				1 (1)
Gesamt	1 (1)	5 (1)	10 (9)	1	16 (11)

3.8.2 Datenerfassung und Auswertung mittels Kaplan-Meier-Kurven

Bei der Sammlung der Patienteninformationen wurden Daten bezüglich der Vorgeschichte der Patienten inklusive Vorerkrankungen, Geschichte des Tumors mit Rezidivraten und eventuellen Vortherapien mittels der Software Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA) erfasst. Zudem wurde der exakte Behandlungsablauf mit den einzelnen Behandlungsparametern und das anschließende *Follow-up* mit Ergebnissen mittels Microsoft Excel 2010 registriert. Die Art und Stärke der Nebenwirkungen während und nach der Therapie wurden anhand der weiter oben beschriebenen Skala von 0-3 aufgearbeitet. Anhand dieser Tabellen wurde das Ansprechen auf die Therapie und die Rezidivrate prozentual mit Microsoft Excel 2010 berechnet. Zur Abschätzung des rezidivfreien Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven zur Hilfe genommen.

Kaplan-Meier-Kurven sind eine Möglichkeit Überlebenszeiten von Patienten grafisch darzustellen. Man trägt hierfür auf der x-Achse die Überlebenszeit und auf der y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit auf, welche zuvor nach Kaplan-Meier für ein Kollektiv an beobachteten Patienten berechnet wird. Mithilfe der Kaplan-Meier-Kurven ist es möglich Überlebensraten von Patienten zum Beispiel bei verschiedenen Erkrankungen mit verschiedenen Therapieoptionen anzugeben und zu vergleichen.

Wichtig ist hierbei stets den Zeitraum der Beobachtung mit anzugeben, beispielsweise eine Überlebensrate von 40% der Patienten zwei Jahre nach Diagnosestellung (Kaplan and Meier 1958; Zwiener, Blettner and Hommel 2011).

Beispiel einer Kaplan-Meier-Kurve

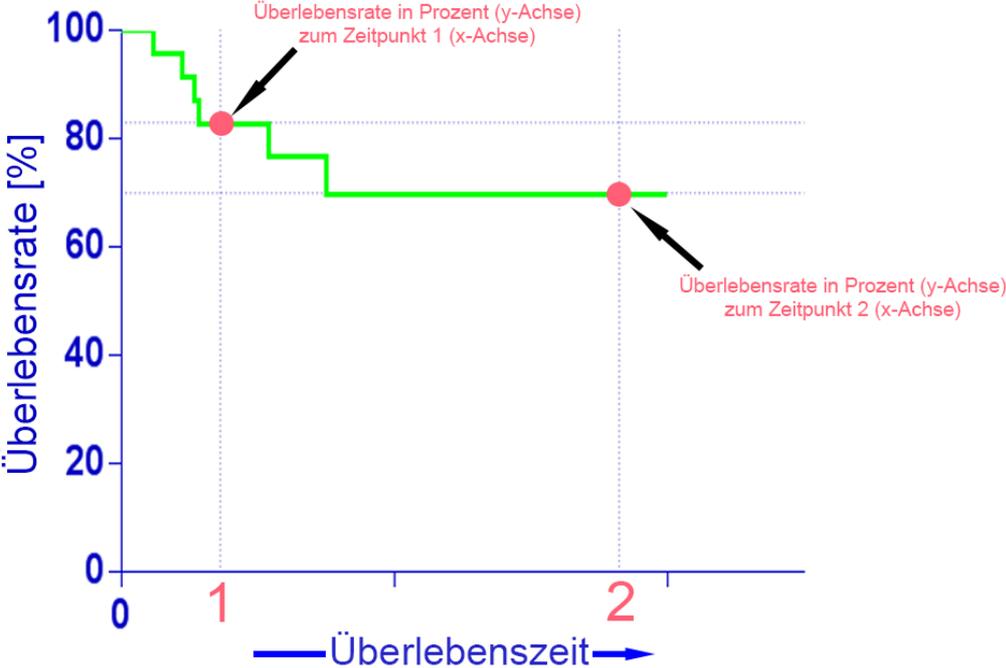


Abbildung 9: Beispiel einer Kaplan-Meier-Kurve

Ergebnisse

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des prophylaktischen Schemas

Insgesamt 18 Patienten wurden mit Hilfe des prophylaktischen Synergo-Schemas therapiert. Zwei Patienten haben nicht am Nachsorgeprogramm während der Behandlung teilgenommen und werden daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Somit fließen nur die Daten der 16 restlichen Patienten in die Auswertung mit ein.

4.1.1 Tumorfreiheit der Patienten mit erster Behandlung

Sieben Patienten hatten als erste Therapieoption für ihr Harnblasenkarzinom die prophylaktische Synergo-Therapie gewählt. Nach Abschluss des Behandlungszyklus waren alle Patienten tumorfrei (100%). Die Nachbeobachtungszeit betrug dabei im Durchschnitt 3,3 Jahre. Der Median lag bei 3,2 Jahren. In diesem Zeitraum musste bei 100-prozentiger Tumorfreiheit keine Zystektomie durchgeführt werden.

Tabelle 23: Tumorfreiheit der Patienten mit der ersten Behandlung (MW=Mittelwert, a=Jahre)

	Gesamt	Follow-up		
		MW (a)	Median (a)	Range (a)
Tumorfrei nach Synergo	7 [100.0%]	3.3	3.2	0,94 – 6.2

4.1.2 Tumorfreiheit aller Patienten

14 von den insgesamt 16 Patienten waren nach Abschluss der Synergo-Therapie tumorfrei, dies entspricht 87,5% der Patienten. Die *Follow-Up*-Periode dauerte durchschnittlich 3,2 Jahre. In diesem Zeitraum musste keine Zystektomie durchgeführt werden.

Tabelle 24: Tumorfreiheit aller nach dem prophylaktischen Schema behandelten 16 Patienten (MW=Mittelwert, a=Jahre)

	Gesamt	Follow-up		
		MW (a)	Median (a)	Range (a)
Tumorfrei nach Synergo	14 [87.5%]	3.2	3.4	0,94 – 6.2

Ergebnisse

4.1.3 Rezidive

Bei zwei Patienten kam es im weiteren Verlauf zu Rezidiven ihres Harnblasenkarzinoms. Die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug im Durchschnitt 2,3 Jahre. Bei einem der beiden Patienten waren es 709 Tage bis zum erneuten Auftreten des Karzinoms, bei dem anderen Patienten 987 Tage. Beide Patienten hatten vor Beginn der Behandlung einen pTaG1-Tumor, das jeweilige Rezidiv präsentierte sich in beiden Fällen ebenfalls als pTaG1-Karzinom.

Tabelle 25: Rezidiv-Tumore nach Abschluss der Synergo-Therapie (MW=Mittelwert, a=Jahre)

	Gesamt	Zeit bis zum Rezidiv (vom ersten Tag der Tumorfreiheit)		
		MW (a)	Median (a)	Range (a)
Rezidive nach Synergo	2	2.3	2.3	1.9 y – 2.7

Die für das prophylaktische Schema verwendete Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine 100-prozentige Rezidivfreiheit der 16 Patienten nach einem Jahr. Nach fünf Jahren sind 80% der Patienten weiterhin tumorfrei.

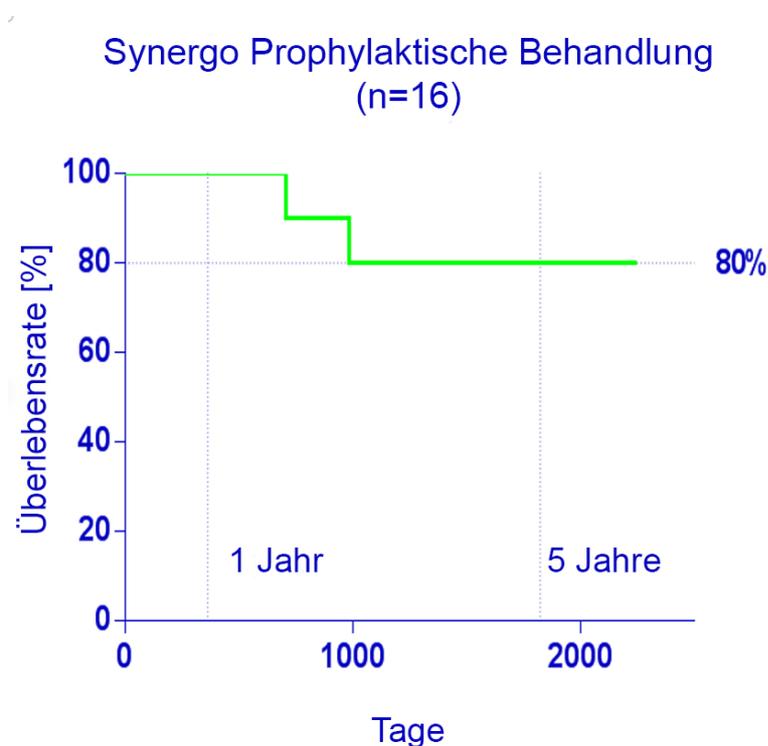


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Rezidivfreiheit der nächsten fünf Jahre

Ergebnisse

Die y-Achse gibt die Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozent nach erfolgter Synergo-Therapie in Korrelation zu der Zeit eines Beobachtungszeitraums von fünf Jahren (x-Achse) an.

4.1.4 Nebenwirkungen

Die Patienten werden vor Beginn der Therapie, während und im Anschluss an die Behandlung eingehend zu möglichen Nebenwirkungen befragt. Dabei werden die Beschwerden auf einer Skala von 0 bis 3 registriert. Die exakte Definition der Punkteskalen für jede einzelne Nebenwirkung wurde schon erörtert.

4.1.4.1 Nebenwirkungen pro Sitzung

Die nachfolgende Tabelle 26 zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen in den jeweiligen Sitzungen und den Punktescore der Intensität von Nebenwirkungen von 0 bis 3 an. Es ist wichtig zu erwähnen, dass es sich bei der „*posterior wall lesion*“ (thermische Reaktion der posterioren Blasenwand) um eine system- bzw. behandlungsimmanente Nebenwirkung durch Anliegen der Katheterspitze an der Blasenhinterwand handelt.

Tabelle 26: Nebenwirkungen pro Sitzung (Punktzahl von 0 bis 3)

Nebenwirkungen	Punktzahl unbekannt	0	1	2	3	Gesamt
Schmerzen	9	151	34	1	-	195
Blasenkrämpfe	9	145	32	9	-	195
Schwierige Katheterplatzierung	8	156	17	14	-	195
Dysurie	15	95	64	18	3	195
Hämaturie	16	163	14	2	-	195
Allergie	15	147	30	3	-	195
Zystitis	15	163	13	3	1	195
Nykturie	15	23	100	36	21	195
Inkontinenz	16	163	12	3	1	195
Thermische Reaktion der Blasenhinterwand	77	108	33	17	5	240
Stenosierung der Urethra	-	221	17	2	-	240

Die nachfolgenden Diagramme sollen die Angaben aus Tabelle 26 nochmals graphisch verdeutlichen. An den jeweiligen y-Achsen findet man die Anzahl der Sitzungen, in denen

Ergebnisse

die einzelnen Nebenwirkungen auftraten. Die x-Achse spiegelt den Punktescore von 0 bis 3 wider.

Ergebnisse

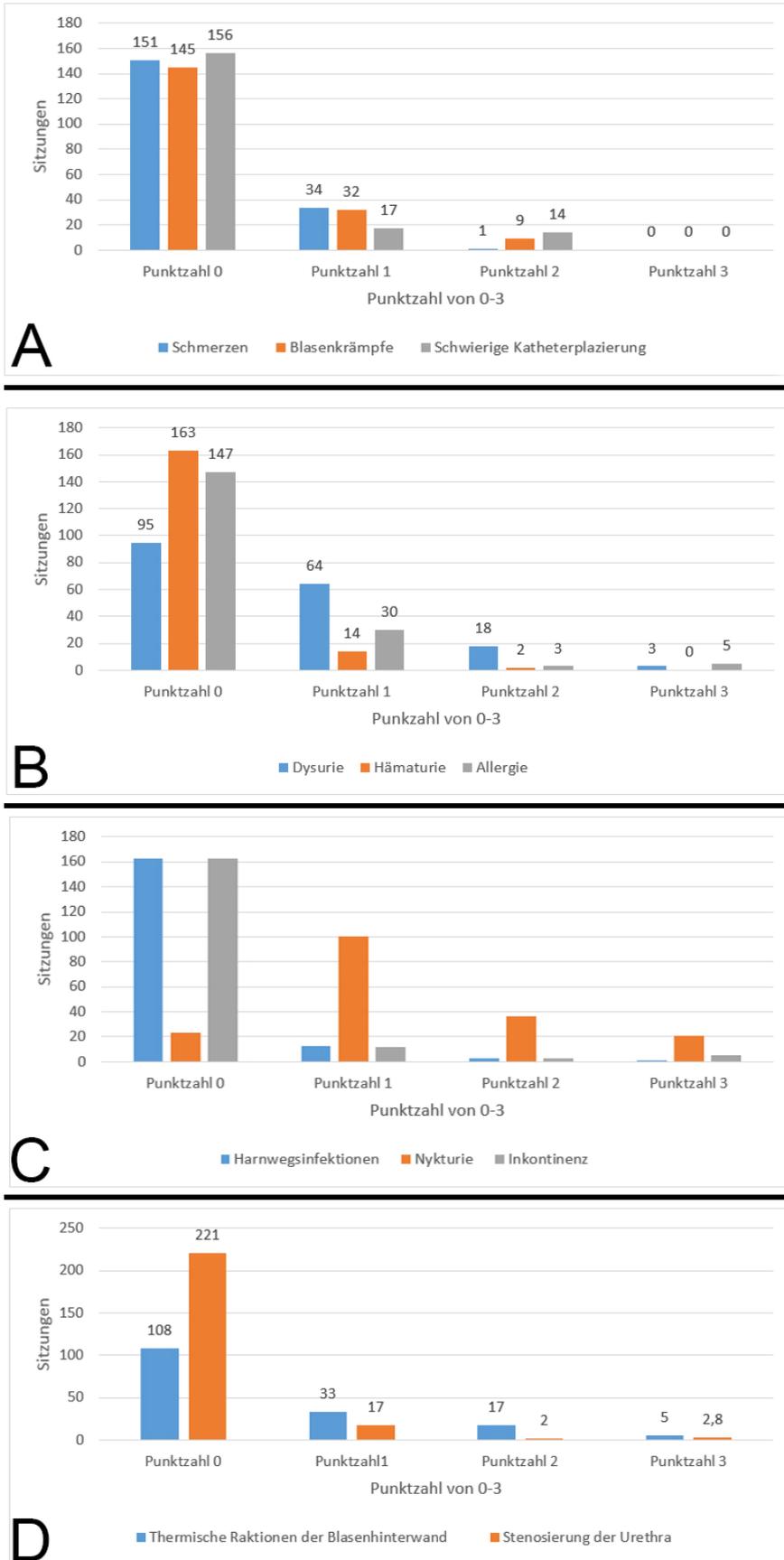


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Nebenwirkungen pro Sitzung

Ergebnisse

4.1.4.2 Nebenwirkungen pro Patient

Nachfolgende Tabelle 27 veranschaulicht die Verteilung der 18 Patienten auf die einzelnen Punktescores der Nebenwirkungen. Bei insgesamt 37% der Patienten traten im Verlauf keine Nebenwirkungen auf.

Tabelle 27: Absolute und prozentuale Anzahl von Patienten pro Nebenwirkung

Nebenwirkungen	Punktzahl (n = 18) und [%]				
	0	>0	1	2	3
Schmerzen	6 [33,3%]	12 [66.7%]	11 [61.1%]	1 [5.6%]	- [0.0%]
Blasenkrämpfe	3 [16.7%]	15 [83.3%]	9 [50.0%]	6 [33.3%]	- [0.0%]
Schwierige Katheterplatzierung	10 [55.6%]	8 [44.4%]	1 [5.6%]	7 [38.9%]	- (0.0%)
Dysurie	1 [5.6%]	17 [94.4%]	7 [38.9%]	7 [38.9%]	3 [16.7%]
Hämaturie	9 [50.0%]	9 [50.0%]	7 [38.9%]	2 [11.1%]	- [0.0%]
Allergie	7 [38.9%]	11 [61.1%]	8 [44.4%]	3 [16.7%]	- [0.0%]
Harnwegsinfektionen	9 [50.0%]	9 [50.0%]	6 [33.3%]	2 [11.1%]	1 [5.6%]
Nykturie	1 [5.6%]	17 [94.4%]	3 [16.7%]	6 [33.3%]	8 [44.4%]
Inkontinenz	13 [72.2%]	5 [27.8%]	3 [16.7%]	1 [5.6%]	1 [5.6%]
Thermische Reaktion der Blasen hinterwand	1 [5.6%]	17 [94.4%]	5 [27.8%]	9 [50.0%]	3 [16.7%]
Stenosierung der Urethra	13 [72.2%]	5 [27.8%]	3 [16.7%]	2 [11.1%]	- [0.0%]

Ergebnisse

4.2 Ergebnisse des ablativen Schemas

Insgesamt 26 Patienten wurden nach dem ablativen Synergo-Schema therapiert. Obwohl zehn Patienten die Ausschlusskriterien für eine Synergo-Behandlung erfüllten, wurden sie dennoch im Rahmen eines individuellen Heilversuchs behandelt. Die restlichen 16 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien für eine Synergo-Therapie. Im nachfolgenden Ergebnisteil werden zum einem die 16 Patienten gesondert betrachtet, zum anderen wird auch das Gesamtergebnis aller 26 teilnehmenden Patienten dargestellt.

4.2.1 Ansprechrate auf die ablative Therapie

16 Patienten erfüllten die für eine Synergo-Therapie notwendigen Voraussetzungen. Zunächst wird die Ansprechrate der Patienten auf die Therapie erläutert.

Unter "kompletter Ansprechrate" versteht man die in der ersten Kontrollzystoskopie sichtbare Reaktion des Tumorgewebes auf die Behandlung. Sind die Biopsate der Harnblase nach Ende der Ablationsserie tumorfrei, spricht man von „kompletter Remission“ (entspricht einer Vollremission).

Von den insgesamt 16 Patienten zeigten 15 eine komplette Ansprechrate auf das ablativ Schema (93,8%). Bei einem Patienten zeigte die Ablationstherapie keinerlei Wirkung auf den Tumor, ganz im Gegenteil war ein Progress von dem Stadium TaG3 zu dem invasiven Tumorstadium pT2aG2 auszumachen.

Tabelle 28: Ansprechrate der Patienten ohne Ausschlusskriterien

n (gesamt)	16
Komplette Ansprechrate	15 [93.8%]
Kein Ansprechen	1 [6.2%]

4.2.2 Dauer bis zum kompletten Ansprechen auf die Therapie

Alle 16 Patienten nahmen am *Follow-up*-Programm zur Therapiekontrolle und Krankheitsnachsorge teil. Die Durchschnittsnachbeobachtungszeit betrug 24,2 Monate.

15 Patienten sprachen auf die Therapie komplett an. Die Zeit bis zu dem kompletten Ansprechen betrug im Schnitt 1,9 Monate.

Ergebnisse

4.2.3 *Follow-up*-Periode und Zystektomien

13 Patienten (86,7%) von den 15 sofort auf die Therapie ansprechenden Personen blieben rezidivfrei. Diese Patienten wurden im Durchschnitt 26 Monate nachbeobachtet und zeigten in diesem Zeitraum keine weitere Tumorbildung. Zwei Patienten (13,3%) erlitten ein Tumorrezidiv. Ein Patient entwickelte aus einem TaG3-Karzinom mit zusätzlichem Carcinoma in situ erneut ein Carcinoma in situ, bei dem anderen Patienten entstand aus dem Tumorstadium T1G2 ebenfalls ein Carcinoma in situ. Sie wurden letztendlich nach einem *Follow-up*-Zeitraum von 24,2 Monaten zystektomiert.

Ein Patient (6,3%) sprach nicht auf die Therapie an. Nach 7,4 Monaten wurde auch bei ihm bei einem Tumorstadium pT2aG2 eine Zystektomie durchgeführt.

Insgesamt musste von den 16 Patienten vier Patienten die Harnblase entfernt werden. Zwei Patienten erlitten ein Tumorrezidiv in Form eines Carcinoma in situ und ein Patient zeigte nach fehlendem Therapieansprechen einen Tumorprogress. Bei einem weiteren Patienten war ein reduziertes Blasenvolumen von kleiner 90 ml Grund für die Zystektomie. Das Blasenresektat war allerdings komplett tumorfrei. Wegen Verdacht auf ein Tumorrezidiv beziehungsweise Progress des Tumors wurde ein Patient blasenteilreseziert. Das Resektat war tumorfrei. In den nachfolgenden Untersuchungen konnte in der restlichen Harnblase kein neuer Tumor detektiert werden.

Tabelle 29: Zusammenfassung der auf Seite 66 erläuterten Ergebnisse (N=Anzahl, MW=Mittelwert, m=Monate, CR=Complete Response)

	n	MW [m]	Median [m]	Range [m]
<i>Follow-up</i>-Zeitraum aller Patienten	16	24.2	20.6	1.7 – 58,8
Zeit bis zum kompletten Ansprechen (CR) auf die Therapie	15 [93.8%]	1.9	1.6	0,9 – 37,2
<i>Follow-up</i>-Zeitraum der CR-Patienten ohne Rezidiv	13	26.0	21.4	1,7 – 58,8
<i>Follow-up</i>-Zeitraum bis zur Zystektomie der CR-Patienten mit Rezidiv	2 [13.3 %]	24.2	24.2	21.4 – 27.1
<i>Follow-up</i>-Zeitraum bis zur Zystektomie der Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie	1 [6.7 %]	7.4		

Ergebnisse

4.2.4 Ergebnisse der Patienten mit Ausschlusskriterien für eine Synergo-Behandlung

Ein Patient brach seine Therapie vorzeitig aufgrund starker allergischer Hautreaktionen ab. Seine Therapieergebnisse werden demnach nicht berücksichtigt.

Von den restlichen neun Patienten zeigten alle eine komplette Ansprechrate auf das ablative Schema. Die Zeit für das Ansprechen auf die Behandlung betrug im Durchschnitt 2,2 Monate. Alle Patienten nahmen das *Follow-up*-Programm wahr, die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 27,1 Monaten.

Sieben (77,8%) der neun Personen wiesen nach einer *Follow-up*-Periode von durchschnittlichen 33,4 Monaten kein Tumorrezidiv oder gar einen Progress auf. Zwei Patienten (22,2%) erlitten ein Rezidiv in Form eines muskelinvasiven Karzinoms. Einer entwickelte dabei aus einem TaG3-Stadium ein pT2G3-Karzinom, der andere aus einem T1G3-Tumor ein invasives pT3aG3-Karzinom. Dieser Patient (11,1%) wurde zehn Monate nach Therapiestart zystektomiert.

Insgesamt starben drei Patienten (33,3%) an den Folgen ihres Harnblasenkarzinoms. Bei zwei Patienten war die Harnblase zum Zeitpunkt ihres Todes tumorfrei, sie starben an der ausgedehnten Metastasierung. Der Zeitraum bis zu ihrem Tod lag im Schnitt bei 14,3 Monaten.

Tabelle 30: Zusammenfassung der auf Seiten 67/68 erläuterten Ergebnisse (n=Anzahl, MW=Mittelwert, m=Monate)

	n	MW [m]
<i>Follow-up</i> Zeitraum aller Patienten	9	27.1
Zeit bis zum kompletten Ansprechen (CR) auf die Therapie	9 [100%]	2.2
Zeit bis zum Rezidiv	2 [22.2%]	7.0
<i>Follow-up</i> Zeitraum der CR-Patienten ohne Rezidiv	7 [77.8%]	33.4
<i>Follow-up</i> Zeitraum bis zur Zystektomie der CR-Patienten	1 [11.1%]	10.0
Tod an Erkrankung	3 [33.3%]	14.3

Ergebnisse

4.2.5 Kaplan-Meier-Kurven

Auf den folgenden Seiten wird zum einen eine Kaplan-Meier-Kurve für das gesamte Patientenkollektiv (26 Patienten) präsentiert, zum anderen wird eine Kaplan-Meier-Kurve ohne die Patienten mit Ausschlusskriterien demonstriert.

4.2.5.1 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs

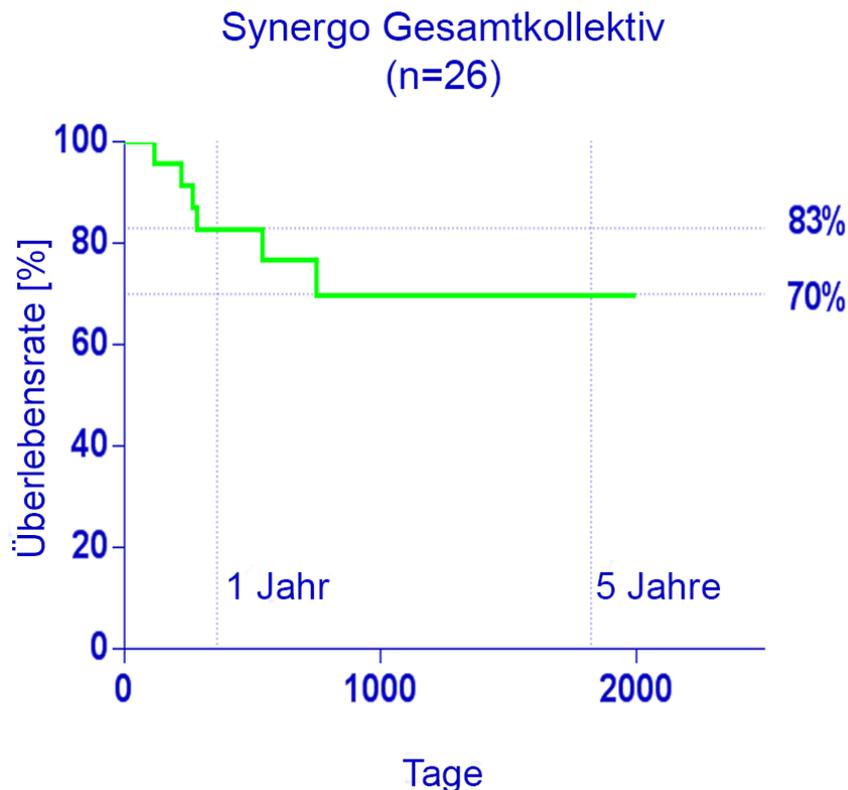


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Rezidivfreiheit der nächsten fünf Jahre im Gesamtkollektiv (n=26)

Die y-Achse gibt die Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozent nach erfolgter Synergo-Therapie in Korrelation zu der Zeit eines Beobachtungszeitraums von fünf Jahren (x-Achse) an.

Die Kaplan-Meier-Kurve aller nach dem ablativen Schema behandelten Patienten zeigt eine 83-prozentige Rezidiv-Freiheit nach einem Jahr. Nach fünf Jahren weisen 70% der Patienten kein erneutes Tumorrezidiv auf.

Ergebnisse

4.2.5.2 Kaplan-Meier-Kurve der Patienten ohne Ausschlusskriterien

Synergo Patienten ohne Ausschlusskriterien (n=16)

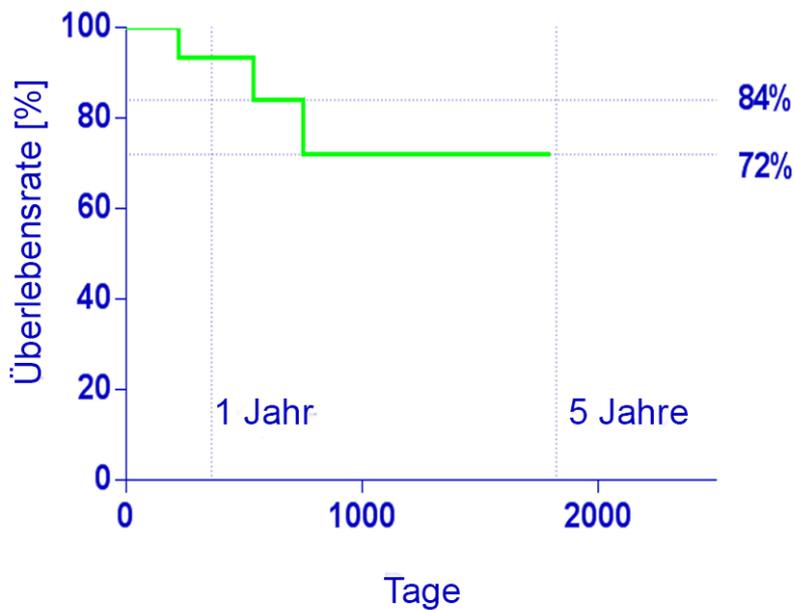


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Rezidivfreiheit der nächsten fünf Jahre aller Patienten ohne Ausschlusskriterien (n=16).

Die y-Achse zeigt auch hier die Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozent nach ablaufender Synergo-Therapie in Korrelation zu der Zeit eines Beobachtungszeitraums von fünf Jahren (x-Achse) an.

84% der Patienten haben nach einem Zeitraum von einem Jahr kein Rezidiv ihrer Erkrankung. Nach fünf Jahren sind 72% der Patienten tumorfrei.

4.2.6 Nebenwirkungen

Die Patienten des ablativen Schemas werden ebenso wie nach prophylaktischen Behandlungen eingehend vor, während und nach der Therapie zu möglichen Nebenwirkungen befragt. Diese werden anhand eines Punktescore eingeteilt und dokumentiert.

Ergebnisse

4.2.6.1 Nebenwirkungen pro Sitzung

In der folgenden Tabelle 31 wird die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen in den jeweiligen Sitzungen und der Punktescore, der die Intensität der Nebenwirkungen von 0 bis 3 angibt, demonstriert.

Tabelle 31: Nebenwirkungen pro Sitzung

Nebenwirkungen	Punktzahl von 0-3					Gesamt
	Unbekannt	0	1	2	3	
Schmerzen	6	243	62	16	1	328
Blasenkrämpfe	4	203	87	29	5	328
Schwierige Katheterplatzierung	4	228	57	35	4	328
Dysurie	28	111	117	60	12	328
Hämaturie	31	252	34	10	1	328
Allergie	30	260	25	11	2	328
Harnwegsinfektion	28	246	33	20	1	328
Nykturie	28	26	94	108	72	328
Inkontinenz	30	245	33	14	6	328
Thermische Reaktion der Blasen hinterwand	141	86	28	63	4	322
Stenose der Urethra	-	317	5	-	-	322

4.2.6.2 Nebenwirkungen pro Patient

Die nachfolgende Tabelle erläutert die Verteilung der 26 Patienten auf die einzelnen Punktescores der Nebenwirkungen. Während der gesamten Behandlung traten bei circa 31% der Patienten keine Nebenwirkungen auf.

Ergebnisse

Tabelle 32: Absolute und prozentuale Anzahl von Patienten pro Nebenwirkung

Nebenwirkungen	Punktzahl (n=26) und [%]				
	0	>0	1	2	3
Schmerzen	8 [30.8%]	18 [69.2%]	10 [38.5%]	7 [26.9%]	1 [3.8%]
Blasenkrämpfe	3 [11.5%]	23 [88.5%]	11 [42.3%]	10 [38.5%]	2 [7.7%]
Schwierige Katheterplatzierung	7 [26.9%]	19 [73.1%]	5 [19.2%]	11 [42.3%]	3 [11.5%]
Dysurie	0 [0.0%]	26 [100%]	9 [34.6%]	9 [34.6%]	8 [30.8%]
Hämaturie	9 [34.6%]	17 [65.4%]	11 [42.3%]	5 [19.2%]	1 [3.8%]
Allergie	13 [50.0%]	13 [50.0%]	4 [15.4%]	7 [26.9%]	2 [7.7%]
Harnwegsinfektion	10 [38.5%]	16 [61.5%]	8 [30.8%]	7 [26.9%]	1 [3.8%]
Nykturie	0 [0.0%]	26 [100%]	4 [15.4%]	8 [30.8%]	14 [53.8%]
Inkontinenz	16 [61.5%]	10 [38.5%]	5 [19.2%]	4 [15.4%]	1 [3.8%]
Thermische Reaktion der Blasen hinterwand	2 [7.7%]	24 [92.3%]	1 [3.8%]	19 [73.1%]	4 [15.4%]
Stenosierung der Urethra	20 [88,5%]	3 [11.5%]	3 [11.5%]	- [0.0%]	- [0.0%]

4.3 Zusammenfassung

18 Patienten erhielten eine Synergotherapie nach dem prophylaktischen Schema. Zwei Patienten nahmen nicht am *Follow-up* teil und werden daher in der Ergebnisauswertung nicht berücksichtigt. Für sieben der 18 Patienten war es die erste Krankheitsepisode. Von diesen sieben Patienten waren 100% nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,3 Jahren tumorfrei. Nach einer *Follow-up*-Periode von durchschnittlichen 3,2 Jahren waren 87,5% der insgesamt 16 Patienten tumorfrei. Bei zwei Patienten traten im Schnitt nach 2,3 Jahren Rezidive auf. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven konnte eine 100%ige Tumorfreiheit der 16 Patienten nach einem Jahr erhoben werden. Nach fünf Jahren lag die Tumorfreiheit bei 80%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen in Form von Blasenkrämpfen, Dysurie und Nykturie. 44% der Patienten litten an einer Nykturie Grad 3 (>4-mal Nacht). Über eine leichte Inkontinenz (Grad 1) berichteten 27,8% der Patienten. Zu schwerwiegenden Komplikationen in Form von Urethrastrikturen kam es bei 27,8% der

Ergebnisse

Patienten, wobei eine für das Zystoskop nicht passierbare Engstelle (Grad 3) nicht vorkam. Allergische Reaktionen traten bei insgesamt 61% der Patienten auf.

26 Patienten wurden in das ablative Therapieschema eingeschlossen. Für sieben Patienten war dies die erste Krankheitsepisode. 53,8% der Patienten hatten bereits eine vorangehende Tumorbehandlung, 46,2% waren nicht vorbehandelt. Bei zehn Patienten lagen Ausschlusskriterien für eine Synergo-Behandlung vor, sie wurden dennoch im Rahmen eines individuellen Heilversuchs therapiert.

16 Patienten erfüllten die für eine Synergotherapie notwendigen Voraussetzungen. 15 der 16 Patienten (93,8%) zeigten eine komplette Ansprechrate auf das ablative Therapieprotokoll, die Zeit bis zum kompletten Ansprechen lag im Durchschnitt bei 1,9 Monaten. 86,7% der 15 Patienten mit kompletter Ansprechrate blieben in einem mittleren *Follow-up* Zeitraum von 26 Monaten rezidivfrei. 13,3% der Patienten mit initialer Vollremission mussten im Schnitt nach 24 Monaten wegen eines Rezidivs zystektomiert werden.

Von den Patienten mit Ausschlusskriterien musste ein Patient die Therapie wegen starker allergischer Hautreaktionen vorzeitig beenden. 100% der restlichen neun Patienten zeigten eine komplette Ansprechrate auf die Therapie. 77,8% der Patienten blieben in einem mittleren Zeitraum von 33,4 Monaten rezidivfrei.

Für das Gesamtkollektiv demonstrierte eine Kaplan-Meier-Kurve eine 83%ige Rezidivfreiheit nach einem Jahr. Nach fünf Jahren waren 70% der Patienten tumorfrei.

Für die Patienten ohne Ausschlusskriterien zeigte die Kaplan-Meier-Kurve eine 84%ige Tumorfreiheit nach einem Jahr. Nach fünf Jahren lag sie bei 72%.

Hauptnebenwirkungen waren wie bei dem prophylaktischen Therapieprotokoll Schmerzen in Form von Blasenkrämpfen und Dysurie. Eine Nykturie trat bei allen Patienten auf. Häufiger als im prophylaktischen Schema kam es zu Schwierigkeiten bei der Katheterplatzierung. So konnte bei 11,5% der Patienten der Katheter nicht platziert werden, so dass die Behandlung verschoben werden musste. Im adjuvanten Schema kam es bei 61% der Patienten zu allergischen Reaktionen, die allerdings im Regelfall von sehr milder Ausprägung waren und durch eine entsprechende Vorbehandlung (Fenistil/Cortison) gut beherrschbar waren.

5. Diskussion

5.1 Allgemeines

Die Rezidivrate beim Blasenkarzinom ist trotz einer mutmaßlichen kompletten endoskopischen Tumorentfernung und adjuvanten Behandlungsmaßnahmen sehr hoch (Sylvester et al. 2006; Fernandez-Gomez et al. 2009). Eine der Gründe für die nicht zufriedenstellenden Ergebnisse bei der Behandlung von Blasenkrebs sind die verbliebenen Tumorzellen an den Resektionsrändern nach einer transurethralen Resektion (Moskovitz et al. 2005). In bis zu 43,5% der Fälle konnten nach einer Studie von Klän et. al an den Resektionsarealen verbliebene Tumorzellen detektiert werden (Klän, Loy and Huland 1991). Daher sind neue adjuvante Therapieverfahren dringend nötig. Verschiedene Studien zeigten bereits den Vorteil einer Kombination aus Hyperthermie und lokaler Chemotherapie. Die Nachteile vieler dieser Studien sind das retrospektive Design, das Fehlen einer Kontrollgruppe, die fehlende Randomisierung und die uneinheitlichen Mitomycin-C-Konzentrationen (Colombo et al. 1996, 2011; Paroni et al. 2001; Nativ et al. 2009; Arends, van der Heijden and Witjes 2014). Eine prospektiv angelegte, randomisierte Multicenterstudie, die Hyperthermie-Chemotherapie (HCT) mit Mitomycin gegen eine alleinige Mitomycin-Gabe als adjuvante Therapie nach kompletter TUR-Blase vergleicht, wurde bereits 2003 veröffentlicht (Colombo, Da Pozzo, et al. 2003). Hierbei zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der HCT-Gruppe gegenüber der Mitomycingruppe bezüglich der Rezidivrate (17,1% gegen 57,3%). Diese Daten wurden 2011 von Lammers et al. bestätigt (Lammers et al. 2011). Die *Follow-up* Zeit war jedoch zu kurz, um fundierte Schlussfolgerungen ziehen zu können. Erst im Jahr 2016 erfolgte die Veröffentlichung einer randomisierten kontrollierten Studie, die die Wirkung einer intravesikalen Chemohyperthermie mit Mitomycin-C gegen eine BCG-Instillationstherapie bei Patienten mit *intermediate*- und *high-risk* nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom verglich (Arends et al. 2016). Hier wurde erneut bestätigt, dass HCT eine sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit für dieses Patientenkollektiv darstellt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass HCT sogar effektiver als die BCG-Therapie sein könnte (Arends et al. 2016). Die Rezidiv-Freiheit über 24 Monate lag in der HCT-Gruppe signifikant höher als in der BCG-Gruppe (Arends et al. 2016). Gerade vor dem Hintergrund, dass es wie zuletzt 2014 immer wieder zu weltweiten BCG-Engpässen kommen kann, stellt HCT eine hervorragende Behandlungsalternative dar (Pharmazeutische Zeitung 2015).

5.2 Kritische Analyse der gesammelten Ergebnisse

Die Daten dieser Studie wurden in einem Zeitraum von 2009 bis 2015 erhoben. Aufgrund der geringen Patientenzahl (n=44) ist es schwierig, eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse oder etwaige regionale Unterschiede zu vermeiden. Zusätzlich wurden insbesondere das ablative Schema betreffend Patienten mit in die Studie eingeschlossen, die pro forma die Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Behandlung erfüllten. Ihre Daten flossen zwar in die Auswertung des Gesamtkollektivs des ablativen Schemas mit ein, aber es wurden zusätzlich die jeweiligen Ergebnisse der Patienten mit und ohne Ausschlusskriterien gesondert betrachtet.

Ein weiterer Kritikpunkt der Studie ist, dass vor Durchführung der Therapie nicht alle Patienten zu bereits vorliegenden Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS = *lower urinary tract syndrome*) befragt wurden. Gerade aufgrund des eher hohen Patientenalters und des vornehmlich männlichen Patientenkollektivs ist davon auszugehen, dass die Patienten in einem gewissen Prozentsatz bereits vor Durchführung der Therapie an Symptomen des unteren Harntrakts z.B. im Rahmen einer Prostatahyperplasie litten. Aufgrund der häufig fehlenden Dokumentation der Beschwerden vor Therapiebeginn ist somit von einer Beschwerdefreiheit der Patienten auszugehen. Dies wiederum könnte zu einer Verfälschung der Sicherheitsanalyse der Synergotherapie geführt haben, da anzunehmen ist, dass eine gewisse aber nicht dokumentierte Anzahl von Patienten bereits vor Therapiebeginn an Beschwerden im Bereich des unteren Harntrakts litt.

5.3 Prophylaktisches Schema

Ziel der prophylaktischen Therapie ist die Vermeidung eines Tumorrezidivs nach vollständiger operativer Eradikation.

5.3.1 Rezidivrate

87,5% der Patienten waren nach Abschluss der Synergotherapie über eine durchschnittliche *Follow-up*-Periode von 3,2 Jahren tumorfrei. Sogar 100% der Patienten, die die Synergotherapie als erste Therapieoption für das Harnblasenkarzinom gewählt hatten, blieben in einem Nachbeobachtungszeitraum von 3,3 Jahren ohne Rezidiv. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Moscovitz et al. mit einer Studie aus dem Jahr 2005. In dieser Studie wurden 22 Patienten mit *intermediate*- und *high-risk* Blasenkarzinomen nach dem prophylaktischen Therapieprotokoll behandelt. Es blieben 91% der behandelten Patienten

Diskussion

nach einer Nachbeobachtungszeit von 289 Tagen rezidivfrei. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte eine 100%ige Rezidivfreiheit nach einem Jahr. Nach 800 Tagen (~2,2 Jahre) betrug die Tumorfreiheit circa 70% (Moskovitz et al. 2005). In unserer Studie konnte ebenfalls eine Tumorfreiheit von 100% nach einem Jahr demonstriert werden. Nach fünf Jahren lag sie bei 80%. Über ähnliche Ergebnisse berichteten Colombo et al. in einer prospektiven multizentrischen randomisierten Studie aus dem Jahr 2003. Die Rezidivrate lag in dieser Studie bei 17% nach zwei Jahren (Colombo, Da Pozzo, et al. 2003). Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um eines mit gemischtem Risikoprofil, knapp 43% der Patienten hatten bereits eine BCG-Vorbehandlung durchführen lassen. Somit sind die Patientengruppen dieser Studie und unserer Studie gut vergleichbar, obwohl unsere Patientengruppen gemäß den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) basierend auf den EORTC-Risikotabellen in *intermediate*- und *high-risk*- Profile eingeteilt wurden und Colombo's Publikation aus einer Zeit vor Einführung der letztgenannten Einteilung stammt. Van der Heijden et al. lieferten 2004 ebenfalls übereinstimmende Ergebnisse. Es waren 90 Patienten mit *intermediate*- und *high-risk*- Klassifikation gemäß den EAU-Richtlinien nach dem prophylaktischen Schema therapiert worden. 41 der Patienten hatten bereits ein Therapieversagen von BCG in der Vorgeschichte. 76 der 90 Patienten hatten zuvor schon multiple Harnblasenrezidive, nur 34 Patienten hatten keine andere Vorbehandlung. Die Kaplan-Meier-Kurven lieferten eine Rezidivrate von 14,3% nach einem Jahr und 24,6% nach zwei Jahren. Für die Patienten mit einer BCG-Vortherapie lag das Rezidivrisiko nach einem Jahr sogar bei rund 23%, nach zwei Jahren bei 41% (van der Heijden et al. 2004).

Die schlechteren Ergebnisse der Studie von van der Heijden et al. im Vergleich zu unserer Studie lassen sich vermutlich durch die ungünstigere Risikoeinteilung der Patienten erklären. In unserer Kohorte waren sechs Patienten (33%) als *high-risk* und zwölf Patienten (66%) als *intermediate-risk* eingestuft. 63% der Patienten von van der Heijden et al. hatten bereits eine vorangehende Therapie erhalten, in unserer kleinen Kohorte waren knapp 56% der Patienten vortherapiert, allerdings hatten davon nur 10% eine Therapie mit BCG erhalten.

Gofrit et. al verwendeten die prophylaktische Therapiemodalität bei der Behandlung von Patienten mit *high-grade* Blasenkarzinomen. Nach einer Nachbeobachtungszeit von circa 35 Monaten waren 62,5% der Patienten ohne Rezidiv (Gofrit, O N et al. 2004). Hier ist wiederum eine schlechtere Vergleichbarkeit mit unserer Studie gegeben, da die Patienten nicht gemäß den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) basierend auf den EORTC-Risikotabellen in *intermediate*- und *high-risk* Profile eingeteilt wurden, weil die Publikation vor Einführung dieser Einteilung veröffentlicht wurde.

Im Jahr 2015 wurde eine multizentrische Studie zu den Langzeitergebnissen des prophylaktischen und ablativen Therapieprotokolls des Universitätsklinikums Gießen, des

Diskussion

Klinikums München-Harlaching und des Medizinischen Zentrums Bonn veröffentlicht. Die Daten stammen aus der Zeit zwischen August 2000 und Dezember 2012. Die im Rahmen unserer Arbeit präsentierten Daten stellen eine Subpopulation eines Teils der Daten aus der multizentrischen Studie von Schäfer 2015 (Klinikum München-Harlaching) dar und wurden bis 2015 aktualisiert und fortgeführt. In der Studie von Schäfer waren 75% aller Patienten über einen Nachbeobachtungszeitraum von im Schnitt 3,1 Jahren tumorfrei. Die Kaplan-Meier-Kurve lieferte für die *Intention-to-treat*-Gruppe (Patienten mit Ausschlusskriterien eingeschlossen) ein rezidiv-freies Überleben von 90% nach einem bzw. 69% nach fünf Jahren. Bei den in die Effizienzanalyse eingeschlossenen Patienten (ohne Ausschlusskriterien) lag das rezidivfreie Überleben bei 94% nach einem und 72% nach fünf Jahren (Schäfer 2015). 33% der Patienten dieser Studie waren der *high-risk*-Gruppe zugeteilt worden, knapp 67% wurden als *intermediate-risk* klassifiziert. In unserer Kohorte waren sechs Patienten (33%) als *high-risk* und zwölf Patienten (66%) als *intermediate-risk* eingestuft. Aufgrund des ähnlichen Patientenkollektivs ist eine gute Vergleichbarkeit beider Studien gegeben. Nach unseren Berechnungen konnte eine Tumorfreiheit von 100% nach einem Jahr und 80% nach fünf Jahren demonstriert werden. Trotz der ähnlichen Patientencharakteristika lieferten unsere Ergebnisse etwas bessere Resultate in Bezug auf die Dauer der Rezidivfreiheit. Dies ist möglicherweise der Tatsache geschuldet, dass unser Patientenkollektiv wesentlich kleiner ist und die Daten lediglich aus einem Zentrum stammen. 61% unserer Patienten hatten vor Beginn der Synergotherapie bereits an Rezidiven gelitten. Bei der Studie von Schäfer hatten 67% der Patienten im Vorfeld rezidivierende Harnblasenkarzinome. Lediglich knapp 39% der Patienten hatte eine Vorbehandlung im Vorfeld (Schäfer 2015), in unserer Gruppe waren immerhin knapp 56% vorbehandelt. Umstritten ist, ob Patienten mit Vorbehandlungen in Form von Instillationstherapien schlechter von der Synergotherapie profitieren als Patienten ohne vorherige Therapie. Studien lieferten hierzu konträre Ergebnisse, es wurde zum einen über einen zusätzlichen *Benefit* für vortherapierte Patienten durch die Synergotherapie berichtet (Valenberg, Colombo and Witjes 2016). Andererseits berichteten Lammers et al., dass Patienten ohne Vorbehandlung deutlich mehr von der Synergotherapie profitieren als Patienten mit Vortherapien. So lag die Rezidivfreiheit bei Patienten ohne Vortherapie nach zwei Jahren bei 91% und bei Patienten mit Vorbehandlung bei 62% (Lammers et al. 2011). Hier wären zukünftige Studien wünschenswert, um den Nutzen von Vortherapien für die Patienten sicher zu belegen bzw. zu widerlegen.

Diskussion

Tabelle 33: Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit weiteren Studien ähnlichen Risikoprofils (n=Anzahl; a=Jahre, KMK=Kaplan-Meier-Rezidivrate)

Studie	n	Rezidivrate n [%]	Median Nachsorge [a]	KMK – 1 Jahr [%]	KMK – 2 Jahre [%]	KMK – 5 Jahre [%]
Harlaching 2009-2015	16	2 [12,5]	3,4	0	-	20
Van der Heijden et al. 2004	90	14 [15,6]	1,5	14	25	-
Moskovitz et al. 2005	22	4 [18,2]	1,2	0	30	-
Schäfer 2015	48	12 [25]	3,1	6	-	28

5.3.2 Progressionsrate

Das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom hat bekanntermaßen eine hohe Rezidivrate, bei jedoch relativ geringer Progressionsrate (Valenberg, Colombo and Witjes 2016). In unserer Studie konnte eine Progression vermieden werden. 12,5% der Patienten erlitten ein Rezidiv, allerdings lag bei den Patienten vor Behandlung ein pTaG1-Tumor vor, das Rezidiv präsentierte sich ebenfalls als pTaG1-Tumor. Somit konnte in unserer Kohorte über einen *Follow-up*-Zeitraum von 3,2 Jahren die Durchführung einer Zystektomie vermieden werden. Vergleichbare Ergebnisse liefert die Studie von Moscovitz et al. aus dem Jahr 2005. Hier konnte im prophylaktischen Therapiearm wie in unserer Studie ebenfalls keine Tumorprogression festgestellt werden (Moscovitz et al. 2005). Insgesamt lieferten weitere Studien ähnliche Ergebnisse in Bezug auf das Vermeiden einer Progression (Gofrit, O N et al. 2004; van der Heijden et al. 2004). Allerdings lag der Erhalt der eigenen Harnblase in der Studie von Gofrit et al. nur bei 95,8%, da sich ein Patient mit rezidivierendem pTaG3-Tumor einer Zystektomie unterzog (Gofrit, O N et al. 2004).

In der Studie von Schäfer konnte das Entstehen einer Progression weitgehend verhindert werden. Lediglich ein Patient mit extrem erhöhter Risikosituation (T1G3-Tumor, BCG- und MMC-Versagen) musste sich einer Zystektomie unterziehen. Unter Berücksichtigung dieses Patienten liegt die Progressionsrate dieser Studie bei 2,1%. Laut Schäfer wäre für den Patienten mit Progression das ablative (neoadjuvante) Therapieprotokoll indiziert gewesen (Schäfer 2015).

Colombo et al. veröffentlichen 2016 eine Übersichtsarbeit über die Thermochemotherapie mittels Literatursuche über Medline, Cochrane und Embase. Nach Auswertung sämtlicher Studien bis zum Jahr 2016 wurde für das adjuvante Therapieprotokoll eine Progressionsrate zwischen 0% und 11,9% berechnet, sofern Studien mit einem angemessenen

Nachbeobachtungszeitraum von mehr als zwei Jahren und einer geeigneten Definition von Progression berücksichtigt werden (Colombo et al. 2016).

5.4 Ablatives Schema

Gerade bei *high-risk* Karzinomen (T1-Stadium) liegt die Gefahr von Tumorresiduen nach der ersten transurethralen Resektion bei rund 60% (Nieder et al. 2005). In diesen Fällen kommt das ablativ (neoadjuvante) Schema der Synergotherapie zum Einsatz. Dies ist das ungewöhnliche am neoadjuvanten Therapieschema, weil Instillationstherapien normalerweise erst nach vollständiger Tumorentfernung durchgeführt werden können. Abgesehen von fehlender Tumorfreiheit bzw. technisch nicht möglicher operativer Tumorbefreiung wird das ablativ Schema bei Hochrisikotumoren angewandt. *High-risk* Karzinome weisen nach dem EORTC-Schema ein hohes Progressions- und Rezidivrisiko auf. Gemäß den aktuellen Leitlinien wird bei Patienten mit *high-risk* Tumoren eine BCG-Instillationstherapie als primäre Therapie nach TURB oder als primäre Nachbehandlung empfohlen. In einer Metaanalyse von 24 randomisierten Studien, welche von der EORTC bearbeitet wurde, konnte eine signifikante Abnahme der relativen Progressionswahrscheinlichkeit um 27% durch die BCG-Instillationstherapie demonstriert werden (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe und AWMF 2016). Demgegenüber steht allerdings ein doch häufiges Versagen der BCG-Therapie. So erlitten ungefähr 40-50% der Patienten mit einem T1-Stadium innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv. Die Progressionsrate dieser Patienten liegt zwischen 15%-20% im gleichen Zeitraum (Nieder et al. 2005). Tritt parallel zu einem nicht-muskelinvasiven Blasen-tumor ein Cis auf, so gilt dies als ungünstige Konstellation mit einem hohen Progressionsrisiko (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe und AWMF 2016). Im Falle des Auftretens eines Cis parallel zu einem *high-grade* Tumor beläuft sich nach dem EORTC-Punktesystem die Wahrscheinlichkeit für einen Progress zu einem muskelinvasiven Tumor auf 29% nach einem Jahr und 74% nach fünf Jahren (Schäfer 2015). Deshalb sollte auch bei fehlender Muskelinvasivität des Tumors bei entsprechender Risikokonstellation eine Frühzystektomie in Betracht gezogen werden. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass bei bis zu 50% der T1-Tumoren durch die transurethrale Resektion ein inkorrektes *Staging* erfolgt, und zudem ein hohes Progressionsrisiko in ein muskelinvasives Tumorstadium und ggf. ein zusätzliches Cis bestehen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe und AWMF 2016).

Bei der Zystektomie handelt es sich um einen großen chirurgischen Eingriff. Selbst an ausgewählten Zentren beträgt die Mortalität 2-3% und die perioperative Morbidität betrifft rund 30% aller Patienten. Die Zystektomie ist ein einschneidendes Ereignis im Leben eines

Diskussion

jeden Patienten (Witjes 2006). Sollte eine Zystektomie aufgrund der Gesamtkonstellation des Patienten nicht möglich sein, besteht die primäre konservative Therapie aus BCG-Instillationstherapien. Kommt diese aufgrund eines vorangegangenen Therapieversagens nicht mehr in Betracht, so kommen multimodale Therapieansätze zum Einsatz (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe 2016). Hier konnte in einer Studie aus dem Jahr 2007 allerdings keine Verbesserung der Rezidiv- und Progressionsraten durch eine alleinige Radiotherapie gezeigt werden (Harland et al. 2007). Aus diesem Grund sind neue Therapieansätze dringend nötig. Die herkömmlichen Instillationstherapien (Mitomycin-C) senken das relative Risiko eines Rezidivs nach der Frühinstillation um circa 35%, die 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit liegt bei rund 14% (Sylvester et al. 2016). Allerdings konnte kein positiver Effekt der intravesikalen Chemotherapie auf das Progressionsrisiko festgestellt werden. Als Ursache hierfür wurde ein zu geringes Eindringen der Chemotherapeutika in die tiefen Wandschichten diskutiert. Laut Lamm et al. befinden sich allerdings genau in diesen tiefen Wandschichten mögliche Tumorreste, die eine Progression verursachen (Lamm et al. 1995). Durch die mikrowelleninduzierte Hyperthermiechemotherapie kann ein verbessertes Eindringen der Chemotherapeutika in tiefere Wandschichten der Harnblase erreicht werden. Zusammengefasst stellt die Therapieplanung bei Patienten mit *high-risk* Karzinomen die behandelnden Ärzte vor eine schwierige Herausforderung. Hier gilt es eine frühzeitige Zystektomie mit ihren Gefahren und Nebenwirkungen gegenüber einer blasenerhaltenden Therapie abzuwägen. Hier käme anstelle der Leitlinien-konformen Therapie mit BCG oder der Frühzystektomie der Einsatz der Synergotherapie in Betracht. Im folgenden Abschnitt sollen die Rezidiv- und Progressionsraten der in unserer Studie erhobenen Daten zum ablativen Schema demonstriert werden.

5.4.1 Rezidivrate

5.4.1.1 Patienten ohne Ausschlußkriterien (n=16)

Zunächst sollen die Ergebnisse der Patienten (n=16), die keine Ausschlußkriterien für eine Synergotherapie erfüllten, beleuchtet werden. In unserer Studie zeigten 93,8% der Patienten (n=15) in einer histopathologischen Beurteilung eine komplette Ansprechrate auf das ablativ Schema, das heißt in der ersten Kontrollzystoskopie nach drei Monaten war die Harnblase tumorfrei. Diese Vollremission konnte über einen Nachbeobachtungszeitraum von 26 Monaten bei insgesamt 86,7% der Patienten (n=13) bestätigt werden. 13,3% der Patienten (n=2) erlitten ein Rezidiv. Bei beiden Patienten entwickelte sich ein erneutes Carcinoma in situ, sie wurden letztendlich nach einem *Follow-up*-Zeitraum von 24.2 Monaten

Diskussion

zystektomiert. Moskovitz et al. führten ebenfalls eine Studie mit Patienten gemischten Risikoprofils (*intermediate-risk* 23%, *high-risk* 77%) durch. Es wurden 24 Patienten nach dem ablativen Schema therapiert. Eine Vollremission konnte bei 79% der Patienten erreicht werden, 8% der Patienten zeigten eine partielle Remission. 13% der Patienten zeigten kein Ansprechen auf die Therapie. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten blieben 67% der Patienten rezidivfrei (Moskovitz et al. 2012). In unserer Studie konnte wie schon erwähnt eine Vollremission über einen längeren Zeitraum von 26 Monaten bei 86,7% der Patienten erreicht werden, obwohl knapp 94% der Patienten ein *high-risk* Risikoprofil aufwiesen. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven konnte eine 84%ige Rezidivfreiheit der Patienten nach einem Jahr festgestellt werden. Nach fünf Jahren liegt sie bei 72%. Letztendlich ist unklar, warum unsere Kohorte bei allerdings geringerer Patientenzahl aber größerem Risikoprofil bessere Ergebnisse als die Studie von Moskovitz et al. liefert. Nach einer Studie von Sousa et al. wurden 15 Patienten mit gemischtem Risikoprofil (73% *high-risk*, 27% *intermediate-risk*) nach dem neoadjuvanten Schema therapiert. Es konnte lediglich bei 53% der Patienten eine Vollremission erzielt werden, während bei 47% weiterhin Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte. In einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten hatten 25% der Patienten (n=2) ein Rezidiv (Sousa et al. 2014). Verglichen mit unseren Daten liefern die Ergebnisse von Sousa et al. erheblich schlechtere Werte in Bezug auf die Vollremission, obwohl unsere Patienten mit 94% ein deutlich höheres Risikoprofil aufwiesen.

In der multizentrischen Studie von Schäfer konnte anhand der Kaplan-Meier-Kurven über eine Rezidivrate von 5% nach einem Jahr und 25% nach fünf Jahren berichtet werden (Schäfer 2015). In unserer Studie lag die Rezidivrate nach einem Jahr bei 16% und nach fünf Jahren bei 28%. Vergleicht man die Ergebnisse beider Studien, so fällt auf, dass in unserer Studie eine höhere Rezidivrate nach einem Jahr vorlag als in Schäfer's Studie. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass in unserer Studie ein erhöhtes Risikoprofil der Patienten mit einem *high-risk*-Anteil von 94% versus einem *high-risk*-Anteil von 82% bei Schäfer vorlag. Nach fünf Jahren kommt es jedoch zu einer weitgehenden Annäherung beider Ergebnisse. Bei Schäfer kam es bei 84% der Patienten zu einer Vollremission nach drei Monaten, in unserer Studie betrug die Vollremission knapp 94% (Schäfer 2015). So gesehen kam es bei unserem Patientenkollektiv zu einer besseren initialen Ansprechrate auf die Therapie, im Verlauf präsentierten sich nach einem Jahr höhere Rezidivraten. In der Arbeit von Schäfer wurde ein Vergleich der eigenen Rezidivraten mit denen der EORTC-Kalkulation und des CUENTO-Systems aufgeführt. Hier fiel eine deutlich geringere Rezidivrate (5% nach einem Jahr) versus 61% (EORTC) und 42% (CUENTO) auf (Schäfer 2015). Die Rezidivrate unserer Studie liegt mit 16% nach einem Jahr ebenfalls deutlich unter den berechneten Werten von EORTC und CUENTO. Dies mag zum einen daran liegen, dass EORTC

Diskussion

bekanntermaßen das Risiko überschätzt (siehe Kapitel 1.3.10). In das CUENTO-System fließen die Daten der BCG-therapierten Patienten zur Berechnung der Rezidivwahrscheinlichkeit ein (Babjuk et al. 2013). Da bei Hochrisikopatienten die BCG-Instillationstherapie der Goldstandard ist, sind die CUENTO-Tabellen in Bezug auf die Prognoseabschätzung hilfreicher.

Eine Studie von Gofrit et al. aus dem Jahr 2004 kam zu übereinstimmenden Ergebnissen mit unserer Studie. Es wurde eine Vollremission bei 75% der Patienten erzielt, obwohl es sich um ein Patientenkollektiv mit ungünstigem Risikoprofil handelte (*high-risk*). 19% der Patienten entwickelten nach circa 13,7 Monaten ein Rezidiv, knapp 81% blieben über einen Zeitraum von 20 Monaten in der Vollremission (Gofrit, O N et al. 2004). Die Ergebnisse dieser Studie sind mit denen unserer Studie insofern gut vergleichbar, weil es sich auch bei unserem Patientenkollektiv um eine Gruppe mit vornehmlich Hochrisikotumoren (94% der Patienten *high-risk* Profil) handelt. So entwickelten in unserer Studie entsprechend der Kaplan-Meier-Kurven innerhalb von 12 Monaten 16% der Patienten ein Rezidiv, in der Studie von Gofrit et al. 19% der Patienten.

Knapp 27% unserer Patienten hatten ein BCG-Versagen in der Vorgeschichte. Die aktuellen Leitlinien empfehlen im Falle eines Frührezidivs oder einer Tumorpersistenz bei einer Hochrisikokonstellation nach BCG-Instillationstherapie die Durchführung einer Zystektomie (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe 2016). Knapp 69% der Patienten litten an einem zusätzlichen Carcinoma in situ. Bei einem Carcinoma in situ handelt es sich um einen gering differenzierten, aggressiven und flachen Tumor des Urothels. Laut Leitlinien wird im Falle eines Therapieversagen auf BCG eine sofortige Zystektomie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe und AWMF 2016). Obwohl unser Patientenkollektiv zur absoluten Hochrisikogruppe gerechnet werden kann, konnte – wie schon mehrfach erwähnt - eine Rezidivrate nach einem Jahr von 16% und nach fünf Jahren von 28% gezeigt werden. Eine Studie von Witjes 2009 beschäftigte sich mit den Ergebnissen (Rezidivrate, Progressionsrate) von Patienten mit einem Carcinoma in situ, von denen 90% ein BCG-Versagen in der Vorgeschichte hatten. Die initiale Vollremission lag bei 94%. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven wurde das Rezidivrisiko nach einem Jahr auf 16% geschätzt (Witjes 2009). In unserer Studie lag bei ähnlichem Hochrisikoprofil der Patienten (69% Cis, 27% BCG-Versagen) die initiale Vollremission ebenso bei knapp 94%, das Rezidivrisiko nach einem Jahr lag bei 16%. Anhand unserer Ergebnisse und der Studie von Witjes 2009 kann man zu der Schlussfolgerung kommen, dass die Hyperthermiechemotherapie (Synergotherapie) insbesondere bei Hochrisikopatienten eine sinnvolle, weniger invasive und vor allem organerhaltende Behandlungsoption darstellt.

Diskussion

Tabelle 34: Vergleich der Ergebnisse des ablativen Behandlungsschemas unserer Studie mit vergleichbaren Studien (n=Anzahl, CR=Vollremission, a=Jahre, KMK=Kaplan-Meier-Rezidivrate)

Studie	n	CR n [%]	Rezidivrate n [%]	Median Nachsorge [a]	KMK – 1 Jahr [%]	KMK – 2 Jahre [%]	KMK – 5 Jahre [%]
Harlaching 2009-2015	16	13 [86,7%]	2 [13,3]	1,8	16	-	28
Gofrit et al. 2004	28	21 [75%]	4 [19,1]	1,3	-	-	-
Moskovitz et al. 2012	24	19 [79]	8 [33]	1,5	-	32,8	-
Sousa et al. 2014	15	8 [53]	2 [25]	2,4	-	-	-
Schäfer 2015	74	62 [83,8]	10 [29,7]	1,6	5	-	25

5.4.1.2 Gesamtkollektiv (mit Ausschlusskriterien) (n=26)

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Patienten mit Ausschlusskriterien und des Gesamtkollektivs des ablativen Schemas diskutiert werden. Wie eingangs erläutert, hätten gemäß der Ausschlusskriterien für die Synergotherapie zehn Patienten nicht an der Therapie teilnehmen dürfen (siehe Kapitel 3.8.1.2). Sie wurden dennoch im Rahmen eines individuellen Heilversuchs therapiert. In die Ergebnisanalyse der Patienten mit Ausschlusskriterien fließen lediglich die Daten von neun Patienten ein, da ein Patient die Therapie aufgrund einer starken allergischen Hautreaktion vorzeitig abbrechen musste. Alle verbleibenden Patienten (100%) erlangten nach der ersten histopathologischen Beurteilung nach drei Monaten eine Vollremission. Nach einer durchschnittlichen *Follow-up*-Periode von 33 Monaten erlitten knapp 22% ein Rezidiv. Insgesamt verstarben drei Patienten (33%) im Durchschnitt nach 14 Monaten an den Folgen des Harnblasenkarzinoms. Bei zwei Patienten war zum Zeitpunkt des Todes die Harnblase endoskopisch tumorfrei. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Ergebnissen aus Kapitel 5.1.2.1.1, so fällt auf, dass in der Gruppe der Patienten mit Ausschlusskriterien ein größerer Anteil von Patienten eine Vollremission aufwies (100% versus 94%). Knapp 87% der Patienten ohne Ausschlusskriterien blieb über einen Zeitraum von 26 Monaten ohne Tumorrezidiv, in der anderen Gruppe hatten knapp 78% kein Rezidiv, allerdings über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum von 33 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurven liefern für die Patienten ohne Ausschlusskriterien eine 84%ige Tumorfreiheit nach einem Jahr, für das Gesamtkollektiv betrachtet liegt die Rate bei 83%. Nach fünf Jahren waren 72% der Patienten ohne Ausschlusskriterien ohne Tumornachweis, in der Gruppe des Gesamtkollektivs lag der Wert bei 70%.

Diskussion

In der Studie von Schäfer wurden ebenfalls Ergebnisse von Patienten erhoben, die per se die Ausschlusskriterien erfüllten. Für die Gruppe aller Patienten liefert die Kaplan-Meier-Kurve ein rezidivfreies Überleben von 90% nach einem und 72% nach fünf Jahren. In der Effizienzanalyse lagen die Werte bei 95% nach einem und bei 75% nach fünf Jahren (Schäfer 2015). Wie bereits im vorangehenden Kapitel erläutert fallen hier bei beiden Gruppen bessere Resultate in Bezug auf die Rezidivfreiheit auf. Dies mag an dem erhöhten Risikoprofil unserer Kohorte liegen. Insgesamt fällt auf, dass die Gruppen aller Patienten (d.h. inklusive der Patienten mit Ausschlusskriterien) geringfügig schlechtere Resultate in Bezug auf die Rezidivfreiheit zeigen. Dennoch kann festgestellt werden, dass auch Patienten mit Ausschlusskriterien von dem neoadjuvanten Schema der Synergotherapie profitiert haben. Demnach wären weitere Studien nötig, um eventuell nach Analyse der Daten die Ausschlusskriterien für eine Synergotherapie lockern zu können. Insbesondere multimorbide Patienten oder Patienten mit hohem Operationsrisiko könnten von einer weniger invasiven und Harnblasen-erhaltenden Therapie profitieren.

5.4.2 Progressionsrate

5.4.2.1 Patienten ohne Ausschlusskriterien (n=16)

Insbesondere bei Patienten mit Hochrisikoprofil liegt die Progressionsrate in Richtung eines muskelinvasiven Karzinoms nach fünf Jahren bei rund 45% (Bosch and Witjes 2011). In dieser Arbeit waren 94% der Patienten der Hochrisikogruppe zuzuordnen. In der Gruppe der Patienten mit initialer Vollremission (knapp 94%) erlitten die Patienten keinen Tumorprogress, dennoch mussten im Verlauf vier Patienten zystektomiert werden. Zwei Patienten erlitten ein Rezidiv in Form eines Carcinoma in situ, bei einem anderen Patienten war ein Blasenvolumen <90ml Grund für die Zystektomie. Wegen Verdacht auf einen Tumorprogress wurde bei einem Patienten eine Blasenteilresektion durchgeführt, das Resektat war tumorfrei und im Verlauf trat in der Restblase kein Tumorrezidiv auf. Ein Patient sprach initial nicht auf die Therapie an und wurde nach einem Progress zu einem muskelinvasiven Karzinom (pT2aG2) zystektomiert. Somit konnte nur bei einem Patienten (6% des Gesamtkollektivs) ein Progress zu einem muskelinvasiven Karzinom festgestellt werden. Die Harnblasenerhaltungsrate lag in unserer Studie lediglich bei 75%, obwohl nur bei einem Patienten eine Progression beobachtet wurde. Drei weitere Patienten mussten trotz fehlender Progression aufgrund anderer Umstände zystektomiert werden (vgl. Kapitel 4.2.3). In einer Studie von Gofrit et al. lag die Harnblasenerhaltungsrate ebenso bei nur 79%, da bei vier Patienten aufgrund des fehlenden Therapieansprechens eine Zystektomie durchgeführt wurde. Eine Progression trat in dieser Studie nicht auf (Gofrit, O N et al. 2004). In einer Studie von Moskovitz et al. aus dem Jahr 2012 betrug die Harnblasenerhaltungsrate

Diskussion

knapp 92%. Bei zwei Patienten musste eine Zystektomie aufgrund eines fehlenden Therapieansprechens durchgeführt werden, bei einem Patienten (4%) wurde eine Progress zu einem muskelinvasiven Tumor festgestellt (Moskovitz et al. 2012). In der Arbeit von Schäfer konnte bei 85% der Patienten keine Krankheitsprogression festgestellt werden, das heißt die Progressionsrate lag bei 15%. In unserer Studie lag die Progressionsrate lediglich bei 6%. Die Progressionsraten in den bisherigen Publikationen rangieren zwischen null und 18%, das heißt unser Wert ist eher im unteren Bereich anzusiedeln (Schäfer 2015). In einer Studie von Arends et al. lag die Progressionsrate bei 4% (Arends, van der Heijden and Witjes 2014).

Sicherlich muss die geringe Patientenanzahl unserer Studie als limitierender Faktor für die Aussagekraft gesehen werden. Ein weiteres Problem aller Studien sind die relativ kurzen Nachbeobachtungszeiträume der Patienten, so dass trotz der langen Existenz der Synergotherapie keine Daten in Bezug auf die Progression im Langzeitverlauf existieren (Colombo and Moschini 2013).

In einer Metaanalyse kamen Lammers et al. zu dem Schluss, dass mit einer durchschnittlichen Blasenerhaltungsrate von 87,5% die Werte höher anzusiedeln sind als nach der alleinigen Instillationstherapie mit Mitomycin-C, wobei ein Vergleich aufgrund des unterschiedlichen Patientenkollektivs und der verschiedenen Nachbeobachtungszeitraum schwierig erscheint (Lammers et al. 2011).

5.4.2.2 Patienten mit Ausschlusskriterien (n=9)

Neun Patienten nahmen trotz Ausschlusskriterien an dem ablativen Schema der Synergotherapie teil. Knapp 78% der Patienten waren über einen durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 33,4 Monaten progressionsfrei. 22% (n=2) des kleinen Kollektivs entwickelten einen Progress, ein Patient davon wurde zehn Monate nach Therapiestart zystektomiert. Damit liegt die Progressionsrate deutlich über der Rate der Patienten ohne Ausschlusskriterien (Progressionsrate 6%) und über der Rate (15%) von Schäfer (Schäfer 2015). Wie bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt liegen nach Berechnungen aller bisher verfügbaren Studien die Progressionsraten zwischen null und 18% (siehe Kapitel 5.1.2.2.1). Mit 22% liegt im Vergleich zu den durchschnittlichen Progressionsraten unsere kleine Gruppe deutlich darüber, so dass die Frage aufkommt, inwieweit eine Lockerung der Ausschlusskriterien für die Teilnahme an einer Synergotherapie sinnvoll erscheinen könnte. Einerseits konnte bei 89% der Patienten mit bereits schweren Vorerkrankungen (unter anderem Leukämie, Gastrektomie nach Magenkarzinom) ein Erhalt der Harnblase erzielt werden, andererseits starben insgesamt 33% aller Patienten (n=3) an den Folgen des Harnblasenkarzinoms.

5.5 Sicherheitsanalyse

Die Verteilung der Nebenwirkungen wurde jeweils gesondert für das prophylaktische und ablative Schema betrachtet. Insgesamt hatten während der gesamten Behandlung 37% der Patienten des adjuvanten Schemas keine Nebenwirkungen, während bei der neoadjuvanten Therapie 31% der Patienten von Nebenwirkungen verschont blieben. In beiden Gruppen war die häufigste beobachtete Nebenwirkung (knapp 94% prophylaktisches Schema, 92% ablatives Schema) die thermische Reaktion der Blasen hinterwand (im Durchschnitt Grad 2 bei beiden Gruppen). Die thermische Reaktion der posterioren Blasen hinterwand ist in der Regel symptomlos und verschwindet nach wenigen Monaten. Mehreren Studien zufolge lag diese Rate durchschnittlich bei 40%. Insgesamt ist der Vergleich der einzelnen Nebenwirkungen mit den Ergebnissen vor allem älterer Studien schwierig, weil früher uneinheitliche Fragebögen verwendet wurden. In neueren Studien, wie auch in unserer Studie, wurde durch die Standardisierung der Nebenwirkungen anhand der *Common Toxicity Criteria for Adverse Effects* (CTCAE) eine bessere Vergleichbarkeit erzielt (Lammers et al. 2011). Nach Lammers et al. waren nach Auswertung sämtlicher Studien weitere wichtige Nebenwirkungen Schmerzen und Blasenkrämpfe. Blasenkrämpfe traten bei knapp 22% der Patienten auf, die Rate der Schmerzen im Bereich der Blase lag bei 17,5% (Lammers et al. 2011). In unserer Studie lagen die prozentualen Raten für Schmerzen und Blasenkrämpfe in beiden Protokollen deutlich über den Werten von Lammers et al. So litten insgesamt 67% der Patienten des prophylaktischen und 69% der Patienten des ablativen Schemas im Verlauf der Behandlung unter Schmerzen. Allerdings waren die Schmerzen insbesondere beim prophylaktischen Schema von leichter Intensität, eine Änderung des Therapieschemas wurde in beiden Gruppen nur selten nötig. Von Blasenkrämpfen waren 83% der Patienten des adjuvanten Schemas und 88,5% der Patienten des neoadjuvanten Schemas betroffen. Hier war ein geringfügig häufigeres Auftreten im ablativen Schema zu erkennen. In vielen Studien wurden die verabreichten Mengen von Analgetika und Spasmolytika vor Therapiebeginn nicht exakt dokumentiert, so dass dies möglicherweise zu einer Unterschätzung der wirklichen Nebenwirkungen geführt hat. In unserer Studie wurden allen Patienten vor jeder Behandlung zur Schmerzlinderung ein Lokalanästhetikum in die Harnröhre (Instillagel), intravenöse Analgetika (Dipidolor – Piritramid) und zur Linderung der Blasenkrämpfe intravenös ein anticholinerges Spasmolytikum (Trospiumchlorid) verabreicht. Dennoch liegen unsere Werte in Bezug auf Schmerzen und Blasenkrämpfe deutlich über denen anderer Studien. In der Studie von Schäfer hatten während aller Behandlungen nur 15% der Patienten Spasmen der Blase und 14% Schmerzen (Schäfer 2015). Diese Werte decken sich weitgehend mit den Ergebnissen von Lammers et al. Es ist daher zu diskutieren, ob es in München Einflüsse im Rahmen der prätherapeutischen Analgesie und Spasmolyse

Diskussion

gegeben haben könnte, die diese im Vergleich zu den anderen Zentren eher höhere Rate an Schmerzen und Blasenkrämpfen erklären könnte.

Insgesamt litten 61% der Patienten des adjuvanten Schemas im Verlauf der Behandlung unter leichten allergischen Reaktionen, bei dem neoadjuvanten Schema waren es 50%. Ein Patient (4%) des neoadjuvanten Schemas musste die Behandlung aufgrund einer starken systemischen allergischen Reaktion abbrechen. Bei einem Patienten des ablativen Schemas mit starken systemischen Nebenwirkungen konnte durch eine suffiziente antiallergische Prämedikation ein Therapieabbruch verhindert werden. Lediglich bei 6% der Patienten in der Studie von Schäfer waren allergische Reaktionen zu erkennen (Schäfer 2015). Diese Rate deckt sich wiederum mit den Daten der Literatur zu dem Auftreten allergischer Reaktionen. Es wurde bei knapp 7,5% der Patienten über das Auftreten einer Allergie berichtet. Diese Rate ist somit mit der Inzidenz allergischer Reaktionen bei der alleinigen Mitomycin-C-Instillationstherapie (12%) vergleichbar (Lammers et al. 2011). Bei Maffezzini et al. wurde eine allergische Reaktion bei knapp 29% der Patienten beobachtet, so dass 83% der Patienten mit allergischen Reaktionen das Chemotherapeutikum Epirubicin anstatt Mitomycin-C erhielten (Maffezzini et al. 2014).

Von Paroni et al. wurde gezeigt, dass durch Erhitzung der Blasenwand die Aufnahme von Mitomycin-C im Blutplasma auch bei intravesikaler (also lokaler) Anwendung erhöht ist. Die Befürchtung, dass es häufiger zu einer Myelosuppression kommen würde, wurde nicht bestätigt. Die Plasma-Mitomycin-C Konzentration blieb 10-100 mal niedriger als der kritische Wert von 400 ng pro ml, ab welchem eine Myelosuppression zu erwarten wäre (Paroni et al. 2001). Entsprechend dieser Studie von Paroni et al. konnten in unserer Studie keine schweren systemischen Reaktionen wie beispielsweise eine Myelosuppression beobachtet werden.

Die Stenosierung der Urethra trat in unserer Studie bei knapp 28% der Patienten des adjuvanten Schemas auf, wobei hier glücklicherweise keine Intervention oder ein Therapieabbruch erfolgen musste. Beim neoadjuvanten Schema waren lediglich 11,5% der Patienten mild betroffen. Verglichen mit anderen Studien (3,5%ige Rate von Strikturen bei (Colombo and Moschini 2013), 0,4% bei (Schäfer 2015)) liegen unsere Daten wieder deutlich darüber.

Die für die Patienten schwerwiegendste Nebenwirkung waren neben den Schmerzen irritative Symptome in Form einer Nykturie. Hier waren in beiden Gruppen nahezu alle Patienten betroffen. Beim ablativen Schema lag die Grad 3-Rate bei über 50% der Patienten. Dies stellt eine große Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten dar. Hier kommt nun der bereits erwähnte Punkt zum Tragen, dass vor Durchführung der Therapie

Diskussion

nicht alle Patienten zu bereits vorliegenden Symptomen des unteren Harntrakts befragt wurden. Gerade aufgrund des eher hohen Patientenalters und des vornehmlich männlichen Patientenkollektivs ist davon auszugehen, dass die Patienten in einem gewissen Prozentsatz bereits vor Durchführung der Therapie an Symptomen des unteren Harntrakts z.B. im Rahmen einer Prostatahyperplasie litten. Aufgrund der häufig fehlenden Dokumentation der Beschwerden vor Therapiebeginn ist somit von einer Beschwerdefreiheit der Patienten vor Therapiebeginn auszugehen. Aus diesem Grund ist eine Überschätzung der durch die Synergotherapie entstandenen irritativen Symptome des unteren Harntrakts nicht ausgeschlossen.

In unserer Studie lag die Rate an Nebenwirkungen deutlich über den Werten anderer Studien (Lammers et al. 2011; Schäfer 2015). Die möglichen Ursachen hierfür liegen möglicherweise am sehr kleinen Patientenkollektiv unserer Studie, der fraglichen Einflüsse im Rahmen der prätherapeutischen Analgesie und Spasmolyse und der häufig fehlenden Dokumentation der bereits vor Therapie bestehenden Beschwerden des unteren Harntrakts. Obwohl es häufige Nebenwirkungen gab, so waren diese meist irritativen Charakters und tendenziell mild ausgeprägt. Die aktuelle Goldstandardtherapie bei Patienten mit *high-risk* Tumoren stellt die Instillationstherapie mit BCG dar. Hier sorgen bei rund 30% der Patienten Nebenwirkungen für eine Therapieunterbrechung. Die häufigsten Nebenwirkungen sind auch hier irritative Symptome des unteren Harntrakts. Im Gegensatz zur Synergotherapie werden jedoch auch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Immerhin 1-3% der Patienten, die mit BCG behandelt wurden, sind von einer granulomatösen Prostatitis betroffen. 25% aller mit BCG therapierten Patienten leiden unter Fieber und Influenza-ähnlichen Beschwerden. Die schwerwiegendste Nebenwirkung der BCG-Instillationstherapie stellt die BCG-induzierte Sepsis mit HerzKreislaufversagen und disseminierter intravasaler Gerinnung dar. In einem solchen Fall ist eine sofortige anti-tuberkulöse Therapie mit einer Kombination aus mehreren Antibiotika indiziert (Patel et al. 2015). Im Vergleich dazu weist die Synergotherapie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf, daher sollte auch angesichts der ansprechenden Ergebnisse der Rezidiv- und Progressionsrate über eine dauerhafte Etablierung der Therapie zur Behandlung des *intermediate*- und *high-risk* nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC) nachgedacht werden.

Zudem muss - wie oben bereits erwähnt - die geringe Patientenzahl der Studie bedacht werden. Weitere Studien mit prospektivem Design und größerer Patientenzahl wären in jedem Fall wünschenswert, um noch genauere Daten bezüglich der Wirksamkeit einer Thermo-Chemotherapie zu erhalten und um besser zu verstehen welches Patientenkollektiv von dieser Behandlungsoption langfristig profitieren könnte.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Obwohl der Nutzen der Hyperthermiechemotherapie seit vielen Jahren erforscht und bereits mehrfach positiv belegt wurde (unter anderem durch (Lammers et al. 2011; Moskovitz et al. 2012)), ist diese Therapie zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht in den Leitlinien zur Behandlung des *intermediate*- und *high-risk* NMIBC etabliert. Im Folgenden sollen noch einmal die Indikationen für den Einsatz der Synergotherapie dargestellt werden.

Das prophylaktische (adjuvante) Therapieregime wird derzeit bei Patienten mit intermediärem Risiko angewandt. Von den Leitlinien wird zum aktuellen Zeitpunkt bei Patienten mit intermediärem Risiko eine Instillationstherapie mit Mitomycin-C empfohlen. Von Colombo et al. konnte bereits 1996 eine Überlegenheit der kombinierten intravesikalen Therapie im Vergleich zur alleinigen Mitomycin-C-Instillationstherapie demonstriert werden (Colombo et al. 1996).

Das ablativ (neoadjuvante) Therapieprotokoll kommt bei Hochrisikopatienten, bei BCG-Intoleranz oder bei BCG-Versagen zum Einsatz. Eine Studie konnte selbst bei Patienten nach BCG-Versagen eine Senkung der Progressionsrate auf 3% innerhalb von zwei Jahren nachweisen, obwohl hier trotz Hochrisikoprofil lediglich das adjuvante Schema angewandt wurde (Nativ et al. 2009). Leider fehlen zum aktuellen Zeitpunkt multizentrische Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Hyperthermiechemotherapie mit der BCG-Therapie vergleichen. Daher gilt die BCG-Therapie weiterhin als Goldstandard bei der Behandlung von Hochrisikopatienten. Im Falle eines Therapieversagens wird zum aktuellen Zeitpunkt gemäß der Leitlinien eine Zystektomie empfohlen. Es wäre zu diskutieren, ob zukünftig die kombinierte intravesikale Therapie primär bei Patienten mit Kontraindikationen für eine BCG-Therapie von den Leitlinien empfohlen werden sollte.

Die Synergotherapie kann im Sinne eines individuellen Heilversuchs bei Patienten mit Hochrisikoprofil zum Einsatz kommen, bei denen die Durchführung einer Zystektomie nicht möglich ist oder die Patienten diese ablehnen.

Die Ergebnisse unserer Studie lieferten vielversprechende Werte in Bezug auf die Rezidiv- und Progressionsfreiheit. So konnte für das prophylaktische Schema eine Tumorfreiheit von 100% nach einem Jahr demonstriert werden. Nach fünf Jahren lag sie bei 80%. Eine Progression trat nicht auf, die Organerhaltungsrate lag bei 100%. Im ablativen Schema konnte bei den Patienten ohne Ausschlusskriterien eine Vollremission von knapp 87% über

einen Nachbeobachtungszeitraum von 26 Monaten erreicht werden. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven konnte eine 84%ige Rezidivfreiheit der Patienten nach einem Jahr festgestellt werden. Nach fünf Jahren liegt sie bei 72%, obwohl unsere Patientenkohorte zu 94% einem absoluten Hochrisikoprofil zuzuordnen war. Obwohl nur bei einem Patienten (6% des Gesamtkollektivs) ein Progress zu einem muskelinvasiven Karzinom festgestellt wurde, lag die Harnblasenerhaltungsrate bei 75%. Es traten verglichen mit anderen Studien in unserer Studie mehr Nebenwirkungen auf, die allerdings transient waren und lediglich in einem Fall zu einem Therapieabbruch führten. Systemische Nebenwirkungen waren nicht zu erkennen.

Trotz der guten Ergebnisse ist die Hyperthermiechemotherapie noch keine leitliniengerechte Therapie. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass sich bislang ein neues Therapieverfahren nur in einem Abrechnungssystem etablieren kann, wenn durch die Therapie ein Einsparungspotential gezeigt werden kann. Die aktuellen leitliniengerechten Therapien beim NMIBC stellen die Instillationstherapie mit Mitomycin-C und die BCG-Therapie dar. Die Synergotherapie gilt im Vergleich zu den anderen beiden Therapien als die teurere Alternative. Das Synergo-System wurde zwar in den DRG-Katalog der abrechenbaren Leistungen der stationären Regelversorgung aufgenommen, allerdings führt der derzeit verwendete Schlüssel zu einer negativen Kostenbilanz, der nicht abgedeckt ist. Bei vermehrter Anwendung mit weiterhin erfolgsversprechenden Ergebnissen könnte zwar die Thermochemotherapie rasche Verbreitung zum Wohle einer erheblichen Anzahl von Patienten finden, die an einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom leiden. Aufgrund der im Vergleich zur alleinigen intravesikalen Instillation von Mitomycin-C deutlich höheren Kosten der Thermochemotherapie wäre es demnach das Ziel der Synergo-Therapie, die Langzeitkosten durch die wirkungsvollere Senkung der Rezidivrate die initial höheren Kosten der Therapiedurchführung wieder einzubringen. Aktuell muss allerdings bei der derzeitigen Abrechnungsmodalität die Synergo-Therapie aus betriebswirtschaftlicher Sicht kritisch beurteilt werden, zumal für jede Behandlungssitzung ein nicht zu unterschätzender Zeit- und Personalaufwand besteht. Aufgrund des steigenden ökonomischen Drucks wurde beispielsweise die Anwendung der Synergo-Therapie im Klinikum Harlaching trotz vielversprechender Ergebnisse eingestellt. Die kombinierte intravesikale Chemotherapie ist außerdem nicht im Leistungskatalog des ambulanten Bereichs enthalten, so dass hier keine Abrechnung der Therapie möglich ist. Somit kann die Synergotherapie nur im stationären Rahmen durchgeführt werden, was wiederum mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate für den jeweiligen Patienten und damit zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität des Einzelnen führt. Eine erhöhte Hospitalisierungsrate ist wiederum mit erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Aus diesem Grund sind zukünftig weitere Studien nötig, die den medizinischen Nutzen der Thermochemotherapie belegen sollten.

7. Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die vielfältige Unterstützung von allen Seiten nicht möglich gewesen.

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Oliver Reich für die Überlassung des Themas und die ausführliche Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer, Herrn Dr. Florian Hasner. Ohne die vielen Ideen und Ratschläge wäre diese Arbeit zu keinem Ende gekommen. Ein großer Dank ergeht auch für das Korrekturlesen der Arbeit.

Großer Dank gilt auch für meinen besten Freund, Herrn Dr. Ludwig Bulst, der mir mit tollen Ideen und kleinen Hilfestellungen die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Zu guter Letzt ergeht auch ein riesiges Dankeschön an meine Eltern, die mich mit grenzenloser Geduld bis zur Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

8. Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
A.	Arteria
Abb	Abbildung
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
Cis	Carcinoma in situ
CR	<i>Complete response</i> = Vollremission
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Effects</i>
CUETO	<i>Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FGFR3	Fibroblastenwachstumsfaktor 3
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
HCT	Hyperthermiechemotherapie
HF	Hochfrequenz
HPV	Humane Papillomaviren
IL	Interleukin
IVC	intravesikale Chemotherapie
Kap	Kapitel
KMK	Kaplan-Meier-Rezidivrate
LUTS	<i>Lower Urinary Tract Syndromes</i>
M	Monate
MIBC	Muskelinvasives Harnblasenkarzinom
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie

Abkürzungsverzeichnis

MW	Mittelwert
N	Anzahl
ng	Nanogramm
NMIBC	Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom
PDD	Photodynamische Diagnostik
PUNLMP	Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential
Rez	Rezidiv
RNA	Ribonukleinsäure
Tab	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor, <i>Nodes</i> (=Lymphknoten), Metastasen
TUR	Transurethrale Resektion
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
Vv.	Venae
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehungswege des Harnblasenkarzinoms mit den entscheidenden genetischen Veränderungen (aus Lindemann-Docter & Knüchel-Clarke 2008) ... 8

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Tumorstadien (aus Domnitz 2011)11

Abbildung 3: Histologische Schnittbilder von Papillom und PUNLMP sowie Low- und High-Grade Tumoren (modifiziert nach Lindemann-Docter & Knüchel-Clarke 2008)...13

Abbildung 4: Vergleich des Tumorgradings der nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinome in der WHO-Klassifikation von 1973 und 2004 (aus Stoehr & Hartmann 2007)13

Abbildung 5: Cis in der Weißlichtendoskopie (links) sowie der Fluoreszenzendoskopie (rechts) (aus Karl et al. 2008)16

Abbildung 6: Darstellung des Synergo-Apparats (A aus Lammers et al. 2011; B aus Medical Enterprises 2008).....29

Abbildung 7: Einführen des Synergokatheters beim Mann (A) und Darstellung der Harnblase mit Mikrowellen-Applikator und Temperatursonden (B) (aus Medical Enterprises 2008; Bnai Zion Medical Center)30

Abbildung 8: Strukturformel von Mitomycin-C (aus van der Heijden, A. G. Verhaegh et al. 2005).....31

Abbildung 9: Beispiel einer Kaplan-Meier-Kurve47

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Rezidivfreiheit der nächsten fünf Jahre49

Abbildung 11: Graphische Darstellung der Nebenwirkungen pro Sitzung52

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Rezidivfreiheit der nächsten fünf Jahre im Gesamtkollektiv (n=26).....57

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Rezidivfreiheit der nächsten fünf Jahre aller Patienten ohne Ausschlusskriterien (n=16).58

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Primärtumors (T), des Lymphknotenstatus (N) sowie der Fernmetastasierung (M)	10
Tabelle 2: Nachsorge und Prognose des Harnblasenkarzinoms bezüglich Rezidiv- und Progressionsrisiko (modifiziert aus Simon & Gschwend 2010)	21
Tabelle 3: Berechnung des Rezidiv- und Progressionscores mittels EORTC-Punktesystem (modifiziert nach Sylvester et al. 2006).....	23
Tabelle 4: Übersicht über Art und Einteilung des Schweregrades der Nebenwirkungen	36
Tabelle 5: Altersangaben des Patientenkollektivs	37
Tabelle 6: Einteilung der Patienten in Risikogruppen.....	38
Tabelle 7: Tumorstadien der Patienten mit erster Krankheitsepisode	38
Tabelle 8: Tumorstadien der Patienten mit Rezidiven	38
Tabelle 9: Anzahl der Krankheitsepisoden inklusive der jeweils aktuellen Erkrankung.....	39
Tabelle 10: Überblick über die Vorbehandlungen der Patienten	39
Tabelle 11: Altersangaben des Patientenkollektivs	40
Tabelle 12: Risikozuordnung der Patienten und Rezidiv-Geschichte	40
Tabelle 13: Darstellung der Tumorstadien der Patienten mit erster Krankheitsepisode.....	40
Tabelle 14: Darstellung der Tumorstadien der Patienten mit Rezidiven	41
Tabelle 15: Krankheitsepisoden (inklusive der aktuellen Erkrankung) vor Beginn der Synergo-Therapie	41
Tabelle 16: Überblick über die Vortherapien der Patienten	42
Tabelle 17: Altersangaben des Patientenkollektivs	43
Tabelle 18: Risikozuordnung der Patienten und Rezidiv-Geschichte	43
Tabelle 19: Überblick über die Vortherapien der Patienten	44
Tabelle 20: Darstellung der Tumorstadien der Patienten mit erster Krankheitsepisode.....	44
Tabelle 21: Darstellung der Tumorstadien der Patienten mit Rezidiven	45
Tabelle 22: Tumorstadien aller 16 Patienten.....	45
Tabelle 23: Tumorfreiheit der Patienten mit der ersten Behandlung.....	48
Tabelle 24: Tumorfreiheit aller nach dem prophylaktischen Schema behandelten 16 Patienten.....	48
Tabelle 25: Rezidiv-Tumore nach Abschluss der Synergo-Therapie.....	49
Tabelle 26: Nebenwirkungen pro Sitzung (Punktzahl von 0 bis 3)	50
Tabelle 27: Absolute und prozentuale Anzahl von Patienten pro Nebenwirkung.....	53
Tabelle 28: Ansprechrate der Patienten ohne Ausschlusskriterien	54
Tabelle 29: Zusammenfassung der auf Seite 66 erläuterten Ergebnisse	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 30: Zusammenfassung der auf Seiten 67/68 erläuterten Ergebnisse	56
Tabelle 31: Nebenwirkungen pro Sitzung	59
Tabelle 32: Absolute und prozentuale Anzahl von Patienten pro Nebenwirkung.....	60
Tabelle 33: Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit weiteren Studien ähnlichen Risikoprofils.....	66
Tabelle 34: Vergleich der Ergebnisse des ablativen Behandlungsschemas unserer Studie mit vergleichbaren Studien	71

11. Literaturverzeichnis

- Anderson, K. E., Carmella, S. G., Ye, M., Bliss, R. L., Le, C., Murphy, L. & Hecht, S. S. (2001) 'Metabolites of a Tobacco-Specific Lung Carcinogen in Nonsmoking Women Exposed to Environmental Tobacco Smoke', *Journal of the National Cancer Institute*, 93(5), pp. 378–381
- Arends, T. J., Nativ, O., Maffezzini, M., de Cobelli, O., Canepa, G., Verweij, F., Moskovitz, B., van der Heijden, A. G. & Witjes, J. (2016) 'Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non–Muscle-invasive Bladder', *European Urology*, 69(6), pp. 1046–1052
- Arends, T. J., van der Heijden, A. G. & Witjes, J. A. (2014) 'Combined Chemohyperthermia: 10-Year Single Center Experience in 160 Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer', *The Journal of Urology*, 192(3), pp. 708–713
- Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wolff, W., Wurzinger, L. & Zilch, H. G. (2007) *Anatomie*. Thieme
- Babjuk, M., Burger, M., Zigeuner, R., Shariat, S. F., Sylvester, R. J., Kaasinen, E., Rhijn, B. W. G. Van, Compérat, E., Böhle, A., Redorta, J. P., Rouprêt, M. & Bo, A. (2013) 'EAU Guidelines on Non – Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder : Update 2013', *European Urology*, 64, pp. 639–653. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.003.
- Badawi, A. F., Mostafa, M. H., Aboul-azm, T. & Haboubi, N. Y. (1992) 'Promutagenic methylation damage in bladder DNA from patients with bladder cancer associated with schistosomiasis and from normal individuals', *Carcinogenesis*, 13(5), pp. 877–881
- Barentsz, J. O. & Witjes, J. A. (1998) 'Magnetic resonance imaging of urinary bladder cancer', *Current opinion in Urology*, 8(2), pp. 95–103
- Baris, D., Karagas, M. R., Verrill, C., Johnson, A., Andrew, A. S., Marsit, C. J., Schwenn, M., Colt, J. S., Cherala, S., Samanic, C., Waddell, R., Cantor, K. P., Schned, A., Rothman, N., Lubin, J., Jr, J. F. F., Hoover, R. N., Kelsey, K. T. & Silverman, D. T. (2009) 'A Case – Control Study of Smoking and Bladder Cancer Risk : Emergent Patterns Over Time', *J Natl Cancer Inst*, 101, pp. 1553–1561. doi: 10.1093/jnci/djp361.
- Black, P. C., Brown, G. A. & Dinney, C. P. (2006) 'Molecular Markers of Urothelial Cancer and Their Use in the Monitoring of Superficial Urothelial Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 24(35), pp. 5528–5535. doi: 10.1200/JCO.2006.08.0895.
- Bnai Zion Medical Center (no date) *No Title*. Available at: <http://www.b-zion.org.il/pages/225.aspx> (Accessed: 25 November 2018).

- Böhle, A., Jocham, D. & Bock, P. R. (2003) 'Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal Meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity', *The Journal of Urology*, 169, pp. 90–95. doi: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3.
- Bosch, S. Van Den & Witjes, J. A. (2011) 'Long-term Cancer-specific Survival in Patients with High-risk , Non – muscle-invasive Bladder Cancer and Tumour Progression : A Systematic Review', *European Urology*, 60, pp. 493–500. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.045.
- Chavan, S., Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Goodman, M. & Jemal, A. (2014) 'International Variations in Bladder Cancer Incidence and Mortality', *European Urology*, 66(1), pp. 59–73
- Colombo, R., Lev, A., Da Pozzo, L. F., Freschi, M., Gallus, G. & Rigatti, P. (1995) 'A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment', *The Journal of Urology*, 153(3), pp. 959–963
- Colombo, R., Da Pozzo, L. F., Lev, A., Freschi, M., Gallus, G. & Rigatti, P. (1996) 'Neoadjuvant Combined Microwave Induced Local Hyperthermia and Topical Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Superficial Bladder Cancer', *The Journal of Urology*, 155(4), pp. 1227–1232
- Colombo, R., Salonia, A., Pozzo, L. F. Da, Naspro, R., Freschi, M., Paroni, R., Pa, M. & Rigatti, P. (2003) 'Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer : preliminary clinical experience', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 47, pp. 127–139. doi: 10.1016/S1040-8428(03)00076-3.
- Colombo, R., Da Pozzo, L. F., Salonia, A., Rigatti, P., Leib, Z., Baniel, J., Caldarera, E. & Pavone-Macaluso, M. (2003) 'Multicentric Study Comparing Intravesical Chemotherapy Alone and With Local Microwave Hyperthermia for Prophylaxis of Recurrence of Superficial Transitional Cell Carcinoma', *Journal of Clinical Oncology*, 21(23), pp. 4270–4276
- Colombo, R., Salonia, A., Leib, Z. & Pavone Macaluso, M. Engelstein, D. (2011) 'Long-Term Outcomes of a Randomized Controlled Trial Comparing Thermochemotherapy With Mitomycin-C Alone as Adjuvant Treatment for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC)', *BJU International*, 107(6), pp. 912–918
- Colombo, R., Valenberg, H. Van, Moschini, M. & Witjes, J. A. (2016) 'Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect (RITE) for non muscle invasive bladder cancer treatment: current role and perspectives', *Urologia*, 83, pp. 7–17. doi: 10.5301/uro.5000197.

- Colombo, R. & Moschini, M. (2013) 'Role of the combined regimen with local chemotherapy and Mw-induced hyperthermia for non-muscle invasive bladder cancer management. A systematic review', *Urologia*, 80(2), pp. 112–119. doi: 10.5301/RU.2013.11296.
- Culman, J. (2010) *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage. Edited by T. Herdegen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Debicki, P., Okoniewska, E. & Okoniewski, M. (1990) 'Superficial and intraurethral applicators for microwave hyperthermia', *Consensus on hyperthermia for the 1990s*, pp. 321–326
- Denzinger, S., Burger, M., Walter, B., Knuechel, R., Roessler, W., Wieland, W. F. & Filbeck, T. (2007) 'Clinically Relevant Reduction in Risk of Recurrence of Superficial Bladder Cancer Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence Diagnosis: 8-Year Results of Prospective Randomized Study', *Urology*, 69(4), pp. 675–679. doi: 10.1016/j.urology.2006.12.023.
- Dietrich, H. & Dietrich, B. (2001) 'Ludwig Rehn (1849-1930)--pioneering findings on the aetiology of bladder tumours.', *World Journal of Urology*, 19(2), pp. 151–153. doi: 10.1007/s003450100211.
- Domnitz, F. (2011) *Blasenkrebs - eine szientometrische Analyse*. Medizinische Fakultät Charité Berlin
- Donnell, M. A. O. & Boehle, A. (2006) 'Treatment options for BCG failures', *World journal of urology*, 24(5), pp. 481–487. doi: 10.1007/s00345-006-0112-0.
- Dr. Manski, D. (2018) *Pathologie des Harnblasenkarzinoms*. Available at: http://www.urologielehrbuch.de/harnblasenkarzinom_02.html (Accessed: 23 August 2018).
- England, H. R., Anderson, J. D., Minasian, H., Marshall, V. R., Molland, E. A. & Blandy, J. P. (1975) 'The Therapeutic Application of Hyperthermia in the Bladder', *BJU International*, 47(7), p. 849–852.
- Ferlay, J., Hai-Rim, S., Freddie, B., David, F., Colin, M. & Parkin, D. M. (2010) 'Estimates of worldwide burden of cancer in 2008', *International Journal of cancer*, 127(12), pp. 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
- Fernandez-Gomez, J., Madero, R., Solsona, E., Unda, M., Martinez-piñeiro, L., Gonzalez, M., Portillo, J., Ojea, A., Pertusa, C., Rodriguez-molina, J., Camacho, J. E., Rabadan, M., Astobieta, A., Montesinos, M., Isorna, S., Muntañola, P., Gimeno, A., Blas, M. & Martinez-piñeiro, J. A. (2009) 'Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guerin : The CUETO Scoring Model', *JURO*. Elsevier Inc., 182(5), pp. 2195–2203. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016.

- Field, S. B. & Bleehen, N. M. (1979) 'Hyperthermia in the treatment of cancer', *Cancer Treatment Reviews*, 6(2), pp. 63–94
- Fletcher, O., Easton, D., Anderson, K., Gilham, C., Jay, M. & Peto, J. (2004) 'Lifetime Risks of Common Cancers Among Retinoblastoma Survivors', *Journal of the National Cancer Institute*, 96(5), pp. 357–363. doi: 10.1093/jnci/djh058.
- Freedman, N. D. (2011) 'Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women.', *Jama*, 306(7), pp. 737–745
- Goebell, P. J., Dorp, F. vom, Rödel, C., Frohneberg, D., Thüroff, J. W., Jocham, D., Stief, C., Roth, S., Knüchel, R., Schmidt, K. W., Kausch, I., Zaak, D., Wiesner, C., Miller, K., Sauer, R. & Rübber, H. (2006) 'Nichtinvasives und invasives Harnblasenkarzinom', *Der Urologe*, 45(7), pp. 873–886. doi: 10.1007/s00120-006-1065-z.
- Gofrit, O N, Shapiro, A., Pode, D., Sidi, A., Nativ, O., Leib, Z., Witjes, J. A., van der Heijden, A. G., Naspro, R. & Colombo, R. (2004) 'Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer', *Adult Urology*, 63(3), pp. 466–471. doi: 10.1016/j.urology.2003.10.036.
- Gontero, P., Bohle, A., Malmstrom, P. U., O'Donnell, M. A., Oderda, M., Sylvester, R. & Witjes, F. (2010) 'The Role of Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer', *European Urology*, 57(3), pp. 410–429
- Griffiths T.R.L., Mellon, J. K. (2000) 'Human papillomavirus and urological tumours : II . Role in bladder , prostate , renal and testicular cancer', *BJU International*, 85(2), pp. 211–217
- Hahn, G. M. (1979) 'Potential for Therapy of Drugs and Hyperthermia', *American Association for Cancer Research*, 39(6), pp. 2264–2268
- Harland, S. J., Kynaston, H., Grigor, K., Wallace, D. M., Beacock, C., Kockelbergh, R., Clawson, S., Barlow, T., Parmar, M. K. B. & Griffiths, G. O. (2007) 'A Randomized Trial of Radical Radiotherapy for the Management of pT1G3 NXM0 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder', *The Journal of Urology*, 178(September), pp. 807–813. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.024.
- van der Heijden, A. G. Verhaegh, G., Jansen, C. F., Schalken, J. A. & Witjes, J. A. (2005) 'Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study', *The Journal of Urology*, 173(4), pp. 1375–1380
- van der Heijden, A. G., Kiemeny, L. A., Gofrit, O. N., Nativ, O., Sidi, A., Leib, Z., Colombo, R., Naspro, R., Pavone, M., Baniel, J., Hasner, F. & Witjes, J. A. (2004) 'Preliminary European Results of Local Microwave Hyperthermia and Chemotherapy Treatment in Intermediate or High Risk Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder', *European Urology*, 46(1), pp. 65–72. doi: 10.1016/j.eururo.2004.01.019.

- Heiß, G. (2001) *Krebs... Was nun?: Leben mit Krebs - Perspektiven in das 21. Jahrhundert*. Günter Heiß, Singen
- Herr, H. W. & Morales, A. (2008) 'History of Bacillus Calmette-Guerin and Bladder Cancer : An Immunotherapy Success Story', *The Journal of Urology*, 179, pp. 53–56. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.122.
- Hu, Y. C., Sidransky, D. & Ahrendt, S. A. (2002) 'Molecular detection approaches for smoking associated tumors', *Oncogene*, 21, pp. 7289–7297. doi: 10.1038/sj.onc.1205805.
- Husmann, G., Dr. Kaatsch, P., Prof. Dr. Katalinic, A., Dr. Bertz, J., Dr. Haberland, J., Dr. Kraywinkel, K. & Dr. Wolf, U. (2010) *Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends Gesundheitsberichterstattung des Bundes Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends*. Berlin: Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Jocham, D., Witjes, F., Wagner, S., Zeylemaker, B., Moorselaar, J. van, Grimm, M.-O., Muschter, R., Popken, G., König, F., Knüchel, R. & Kurth, K. R. (2005) 'Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective phase III multicenter study', *The Journal of Urology*, 174, pp. 862–866. doi: 10.1097/01.ju.0000169257.19841.2a.
- K. D. Sievert, B. Amend, U. Nagele, D. S. & J. Bedke, M. Horstmann, J. Hennenlotter, S. Kruck, A. S. (2009) 'Economic aspects of bladder cancer : what are the benefits and costs ?', *World J Urol (2009) 27:295–300*, (27), pp. 295–300. doi: 10.1007/s00345-009-0395-z.
- Kantor, A. F., Hartge, P., Hoover, R. N., Narayana, A. S., Sullivan, J. W. & Fraumeni, J. F. (1984) 'Urinary tract infection and risk of bladder cancer', *American Journal of Epidemiology*, 119(4), pp. 510–515
- Kaplan, E. L. & Meier, P. (1958) 'Nonparametric Estimation from Incomplete Observations', *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), pp. 457–481. doi: <https://doi.org/10.1080/01621459.1958.10501452>.
- Karl, A., Zaak, D., Tilki, D., Hungerhuber, E., Staehler, M., Denzinger, S., Stanislaus, P., Tritschler, S., Strittmatter, F., Stief, C. & Burger, M. (2008) 'Diagnostik des Harnblasenkarzinoms', *Der Urologe*, 47(3), pp. 357–367. doi: 10.1007/s00120-008-1675-8.
- Kiemeny, L. A. L. M. & Schoenberg, M. (1996) 'Familial transitional cell carcinoma', *The Journal of Urology*, 156(3), pp. 867–872

- Kirkali, Z., Chan, T., Manoharan, M., Algaba, F., Busch, C., Cheng, L., Kiemeny, L., Kriegmair, M., Montironi, R., Murphy, W. M., Sesterhenn, I. a., Tachibana, M. & Weider, J. (2005) 'Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis', *Urology*, 66(6 SUPPL. 1), pp. 4–34. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
- Klän, R., Loy, V. & Huland, H. (1991) 'Residual Tumor Discovered in Routine Second Transurethral Resection in Patients with Stage T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder', *The Journal of Urology*, 146(2), pp. 316–318
- Kogevinas, M., Fernandez, F., Tardon, A., Garcia-closas, R., Serra, C., Carrato, A., Castano-vinyals, G., Yeager, M., Chanock, S. J., Lloreta, J., Rothman, N., Real, F. X., Dosemeci, M., Malats, N. & Silverman, D. (2006) 'Hair dye use is not associated with risk for bladder cancer : Evidence from a case-control study in Spain', *European journal of cancer*, 42(10), pp. 1448–1454. doi: 10.1016/j.ejca.2006.02.009.
- Krams, M., Frahm, S. O., Kellner, U. & Mawrin, C. (2010) *Kurzlehrbuch Pharmakologie*. Georg Thieme Verlag
- Küchler, T. & Bestmann, B. (2014) *Lebensqualität in der Uroonkologie*. Springer Berlin Heidelberg
- Lamm, D., Van der Meijden, A., Akaza, H., Brendler, C., Hedlund, P., Mizutani, Y., Ratliff, T., Robinson, M. & Shinka, T. (1995) 'Intravesical Chemotherapy and Immunotherapy: How do we assess their Effectiveness ans what are their Limitations and Uses?', *International Journal of Urology*, 2, pp. 23–35
- Lammers, R. J., Witjes, J. A., Inman, B. A., Leibovitch, I., Laufer, M., Nativ, O. & Colombo, R. (2011) 'The Role of a Combined Regimen With Intravesical Chemotherapy and Hyperthermia in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review', *European Urology*, 60(1), pp. 81–93
- Leissner, J., Hohenfellner, R., Thüroff, J. W. & Wolf, H. K. (2000) 'Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder ; significance for staging and prognosis', *BJU International*, 85, pp. 817–823
- Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe und AWMF (2016) *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1*. doi: AWMF-Registrierungsnummer 032/038O.
- LeVeen, H. H., Wapnick, S., Piccone, V., Falk, G. & Ahmed, N. (1976) 'Tumor Eradication by Radiofrequency Therapy Response in 21 Patients', *Jama*, 235(20), pp. 2198–2200
- Lewis, J. D., Ferrara, A., Peng, T., Hedderson, M., Bilker, W. B., Quesenberry, C. P., Vaughn, D. J., Nessel, L., Selby, J. & Strom, B. L. (2011) 'Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone', *Diabetes care*, 34(4), pp. 916–922. doi: 10.2337/dc10-1068.

- Lindemann-Docter, K. & Knüchel-Clarke, R. (2008) 'Histopathologie des Harnblasenkarzinoms', *Der Urologe*, 47(5), pp. 627–638. doi: 10.1007/s00120-008-1736-z.
- Lingen, A. V. Van, Arends, T. J. H. & Witjes, J. A. (2013) 'Expert review : an update in current and developing intravesical therapies for non- muscle-invasive bladder cancer', *Expert review of anticancer therapy*, 13(11), pp. 1257–1268. doi: 10.1586/14737140.2013.852474.
- Lingen, A. V. Van & Witjes, J. A. (2013) 'Current intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer', *informa healthcare*, 13(10), pp. 1371–1385
- Maffezzini, M., Campodonico, F., Canepa, G., Manuputty, E. E., Tamagno, S. & Puntoni, M. (2014) 'Intravesical mitomycin C combined with local microwave hyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer with increased European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) score risk of recurrence and progression', *Cancer Chemother Pharmacol*, 73, pp. 925–930
- Marcus, P. M., Hayes, R. B., Vineis, P., Caporaso, N. E., Autrup, H., Branch, R. A., Ishizaki, T., Karakaya, A. E., Ladero, J. M., Mommsen, S., Okkels, H., Romkes, M., Roots, I. & Rothman, N. (2000) 'Cigarette Smoking, N -Acetyltransferase 2 Acetylation Status, and Bladder Cancer Risk: A Case-Series Meta-analysis of a Gene-Environment Interaction', *American Association for Cancer Research.*, 9(May), pp. 461–467
- Markowitz, Steven B., and Levin, K. (2004) 'Continued Epidemic of Bladder Cancer in Workers Exposed to Ortho-Toluidine in a Chemical Factory', *American College of Occupational and Environmental Medicine*, 46(2), pp. 154–160. doi: 10.1097/01.jom.0000111602.76443.15.
- Marrett, L. D., Hartge, P. & Meigs, J. W. (1986) 'Bladder cancer and occupational exposure to leather', *British Journal of Industrial Medicine*, 43(2), pp. 96–100
- Mathers, M. J., Lazica, D. A., Klotz, T., Sommer, F. & Roth, S. (2007) 'Sekundärprävention nach urologischen Tumorerkrankungen', *Der Urologe*, 46, pp. 636–641. doi: 10.1007/s00120-007-1353-2.
- Medical Enterprises, L. (2008) 'Synergo SB-TS 101.1 Device + Mitomycin C'
- Meyer, J. L. (1984) 'The Clinical Efficacy of Localized Hyperthermia', *Cancer Research (Suppl.)*, 44, p. 4745s–4751s
- Milosevic, M., Gospodarowicz, M., Zietman, A., Abbas, F., Haustermans, K., Moonen, L., Rödel, C., Schoenberg, M. & Shipley, W. (2007) 'Radiotherapy for Bladder Cancer', *Urology*, 69(1), pp. 80–92. doi: 10.1016/j.urology.2006.05.060.
- Miyamoto, H., Miller, J. S., Fajardo, D. A., Lee, T. K., Netto, G. J. & Epstein, J. I. (2010) 'Non-invasive papillary urothelial neoplasms : The 2004 WHO / ISUP classification system', *Pathology International*, 60(1), pp. 1–8. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02477.x.

Literaturverzeichnis

- Moskovitz, B., Meyer, G., Kravtsov, A., Gross, M., Kastin, A., Biton, K. & Nativ, O. (2005) 'Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients', *Annals of oncology*, 16(4), pp. 585–589
- Moskovitz, B., Halachmi, S., Moskovitz, M., Nativ, O. & Nativ, O. (2012) '10-year single-center experience of combined intravesical chemohyperthermia for nonmuscle invasive bladder cancer', *Future Oncol.*, 8, pp. 1041–1049
- Muckle, D. S. & Dickson, J. A. (1971) 'The selective inhibitory effect of hyperthermia on the metabolism and growth of malignant cells', *British journal of cancer*, 25(4), pp. 771–778
- Murta-Nascimento, C., Bernd J. Schmitz-Dräger Maurice P. Zeegers, Steineck, G., Kogevinas, M., Real, F. X. & Malats, N. (2007) 'Epidemiology of urinary bladder cancer : from tumor development to patient ' s death', *World journal of urology*, 25(3), pp. 285–295. doi: 10.1007/s00345-007-0168-5.
- Nativ, O., Witjes, J. A., Hendricksen, K., Cohen, M., Kedar, D., Sidi, A., Colombo, R. & Leibovitch, I. (2009) 'Combined Thermo-Chemotherapy for Recurrent Bladder Cancer After Bacillus Calmette-Guerin', *The Journal of Urology*. Elsevier Inc., 182(4), pp. 1313–1317. doi: 10.1016/j.juro.2009.06.017.
- Nieder, A. M., Brausi, M., Lamm, D., O'Donnell, M., Tomita, K., Woo, H. & Jewett, M. A. S. (2005) 'Management of stage t1 tumors of the bladder: international consensus panel', *Urology*, 66, pp. 108–125. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.066.
- Paik, M. L., Scolieri, M. J., Brown, S. L., Spirnak, J. P. & Resnick, M. I. (2000) 'Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical', *The Journal of Urology*, 163, pp. 1693–1696
- Paroni, R., Salonia, A., Lev, A., Da Pozzo, L. F., Cighetti, G., Montorsi, F., Rigatti, P. & Colombo, R. (2001) 'Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma', *British journal of clinical pharmacology*, 52(3), pp. 273–278
- Patel, S. G., Cohen, A., Weiner, A. B. & Steinberg, G. D. (2015) 'Intravesical therapy for bladder cancer', *informa healthcare*, 16(6), pp. 889–901
- Pesch, B., Weiß, T., Rabstein, S., Gawrych, K., Rihs, H.-P., Angerer, J., Wiethage, T. & Brüning, T. (2013) 'Aromatische Amine und Harnblasenkrebs', *IPA Journal*, 01, p. 18
- Pharmazeutische Zeitung (2015) *Lieferengpässe: Wichtige Medikamente fehlen zum Jahresstart*. Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/2015-01/lieferengpaesse-wichtige-medikamente-fehlen-zum-jahresstart/> (Accessed: 8 December 2018).
- Prof. Dr. Dr. h.c. Hautmann, R. (2010) *Urologie*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin
- Prof. Dr. Mikuz, G. (2008) *Pathologie*. 4. Auflage. Edited by W. Böcker et al. München

- Redelman-Sidi, G., Glickman, M. S. & Bochner, B. H. (2014) 'The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer — a current perspective', *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group, 11(3), pp. 153–162. doi: 10.1038/nrurol.2014.15.
- Reid, L. M., Leav, I., Kwan, P. W. L., Russell, P. & Merk, F. B. (1984) 'Characterization of a Human , Sex Steroid-responsive Transitional Cell Carcinoma Maintained as a Tumor Line (R198) in Athymic Nude Mice¹', *Cancer Research*, 44(October), pp. 4560–4573
- Rübben, H., Bubbenzer, J., Bökenkamp, K., Lutzeyer, W. & Rathert, P. (1979) 'Grading of Transitional Cell Tumours of the Urinary Tract by Urinary Cytology', *Urological Research*, 7(2), pp. 83–91
- Schäfer, L. (2015) *Die Hyperthermiechemotherapie als alternativer Behandlungsansatz beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom : multizentrische Langzeitergebnisse einer intermediär- und hochrisiko-Patientenkohorte in adjuvanter und ablativer Zielsetzung*. Justus-Liebig-Universität Gießen. Available at: http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2016/11883/pdf/SchaeferLarissa_2015_12_21.pdf.
- Schmelz, H. U., Sparwasser, C. & Weidner, W. (2010) *Facharztwissen Urologie*. 2. Auflage. Heidelberg
- Schmidbauer, J., Witjes, F., Schmeller, N., Donat, R., Susani, M. & Marberger, M. (2004) 'Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy', *The Journal of Urology*, 171(January), pp. 135–138. doi: 10.1097/01.ju.0000100480.70769.0e.
- Shelley, M. D., Kynaston, H., Court, J., Wilt, T. J., Coles, B., Burgon, K. & Mason, M. D. (2001) 'A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer', *BJU International*, 88, pp. 209–216
- Simon, J. & Gschwend, J. E. (2010) *Facharztwissen Urologie*. 2. Auflage. Edited by H. Prof. Dr. Schmelz, C. Prof. Dr. Sparwasser, and W. Prof. Dr. Weidner. Heidelberg: Springer Medizin
- Sousa, A., Inman, B. A., Pineiro, I., Monserrat, V., Pérez, A., Aparici, V., Gómez, I., Neira, P. & Uribarri, C. (2014) 'A clinical trial of neoadjuvant hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) for treating intermediate and high-risk non-muscle invasive bladder cancer', *International Journal of Hyperthermia*, 30(3), pp. 166–170. doi: 10.3109/02656736.2014.900194.
- Statistisches Bundesamt (2018) *Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen*. Available at: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html;jsessionid=252BA37C89D9FBF4A2303CB8331C804A.I nternetLive1> (Accessed: 23 August 2018).

- Steenland, K. & Palu, S. (1999) 'Cohort mortality study of 57 000 painters and other union members : a 15 year update', *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*, 56(5), pp. 315–321
- Sternberg, C. N., Donat, S. M., Bellmunt, J., Millikan, R. E., Stadler, W., Mulder, P. De, Sherif, A., Maase, H. Von Der, Tsukamoto, T. & Soloway, M. S. (2007) 'Chemotherapy for Bladder Cancer : Treatment Guidelines for Neoadjuvant Chemotherapy, Bladder Preservation, Adjuvant Chemotherapy, and Metastatic Cancer', *Urology*, 69(Suppl 1A), pp. 62–79. doi: 10.1016/j.urology.2006.10.041.
- Sternberg, C. N. & Vogelzang, N. J. (2003) 'Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers', *Critical reviews in oncology/hematology*, 46, pp. 105–115
- Stoehr, R. & Hartmann, A. (2007) 'Histopathologie und Molekulargenetik des Harnblasenkarzinoms', *Der Onkologe*, 13(12), pp. 1058–1066. doi: 10.1007/s00761-007-1278-9.
- Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P. Oosterlinck, W., Witjes, J. A., Bouffieux, C., Denis, L., Newling, D. W. W. & Kurth, K. (2006) 'Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials', *European Urology*, 49(3), pp. 466–477
- Sylvester, R. J., Oosterlinck, W., Holmang, S., Sydes, M. R., Birtle, A. & Gudjonsson, S. (2016) 'Re : Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy after Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carc', *Journal of Urology*. American Urological Association Education and Research, Inc., 69, pp. 231–244. doi: 10.1016/j.juro.2017.02.017.
- Thériault, G., Tremblay, C., Cordier, S. & Gingras, S. (1983) 'Bladder cancer in the aluminium industry', *The Lancet*, 323(8383), pp. 947–950
- Thun, M. J., Lally, C. A., Flannery, J. T., Calle, E. E., Flanders, W. D. & Heath, C. W. (1997) 'Cigarette Smoking and Changes in the Histopathology of Lung Cancer', *Journal of the National Cancer Institute*, 89(21), pp. 1580–1586
- Valenberg, H. Van, Colombo, R. & Witjes, F. (2016) 'Intravesical radiofrequency-induced hyperthermia combined with chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer', *International Journal of Hyperthermia*, 32(4), pp. 351–362. doi: 10.3109/02656736.2016.1140232.

- Voges, G. E., Tauschke, E., Stöckle, M., Alken, P. & Hohenfellner, R. (1989) 'Computerized tomography: An unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy', *The Journal of Urology*, 142(4), pp. 972–974. doi: 10.1016/S0022-5347(17)38956-5.
- Witjes, J. A. (2006) 'Management of BCG Failures in Superficial Bladder Cancer : A Review', *European Urology*, 49, pp. 790–797. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.017.
- Witjes, J. A. (2009) 'Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer : Does intravesical chemotherapy deserve a chance ?', *Urologic Oncology*. Elsevier Inc., 27, pp. 322–324. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.10.027.
- Witjes, J. A., Compérat, E., Cowan, N. C., De Santis, M., Gakis, G., Le Bret, T., Ribal, M. J., Heijden, A. G. Van der & Sherif, A. (2013) 'EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines', *European Urology*, 65(4), pp. 778–792
- Zwiener, I., Blettner, M. & Hommel, G. (2011) 'Survival analysis-part 15 of a series on evaluation of scientific publication', *Dtsch Arztebl Int*, pp. 163–169. doi: 10.3238/arztebl.2011.0163.



Eidesstattliche Versicherung

Hiebeler, Miriam Sarah Caroline

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Kombinierte intravesikale Chemotherapie und intracavitäre Hyperthermie zur Behandlung nichtmuskulärer Blasenkarzinome – Retrospektive Ergebnisanalyse des Patientenkollektivs der Urologie des Klinikum Harlachings (2009-2015)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 16.03.2020

Ort, Datum

Miriam Hiebeler

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand